

Aus der 1. Medizinischen Klinik (bzw.: Aus dem Institut für Kardiologie)
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Borggrefe)

**Die diastolisch-systolische Auslenkungsstrecke des
Mitralklappenannulus (MAPSE) als ein
einfaches diagnostisches Mittel zur Detektierung einer Fibrose
mittels kardiologischer Magnetresonanztomographie mit Late
Gadolinium Enhancement - Darstellung bei Patienten
mit hypertropher Kardiomyopathie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Amelie Blennemann

aus
Gräfelfing
2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Dr. h. c. U. Bicker
Referentin: Prof. Dr. med. T. Papavassiliu

Meinen geliebten Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Einleitung.....	4
2.1	Die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM): Definition und Unterteilung.....	4
2.1.1	Definition und Epidemiologie der HCM	4
2.1.2	Ätiologie der HCM	4
2.1.3	Histopathologie der HCM	5
2.1.4	Makroskopische Charakterisierung der HCM.....	5
2.1.5	Symptomatik der HCM	8
2.2	Diagnostische Verfahrenstechniken	10
2.2.1	Echokardiographie	10
2.2.2	Elektrokardiographie.....	12
2.2.3	Herzkatheter- Untersuchung.....	13
2.3	Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)	14
2.3.1	Stellenwert in der Kardiologie	14
2.3.2	Funktion und Ablauf der Magnetresonanztomographie (MRT)	14
2.3.3	Bildgebung am Herzen	20
2.3.4	Late Gadolinium Enhancement	21
2.3.5	Klinische Indikation für die CMR	23
2.3.6	CMR und die Hypertrophen Kardiomyopathien.....	23
2.3.7	Familienscreening	24
2.3.8	Therapie	25
2.3.9	Prognose der HCM	28
2.4	Diastolisch-systolische Auslenkungsstrecke des Mitralklappenannulus (MAPSE).....	29
2.5	Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit	29
3	Material und Methoden	30
3.1	Patientenkollektiv	30
3.2	CMR– Bildgebung.....	32
3.3	Linksatriale und Linksventrikuläre Bildanalyse mittels CMR	33
3.4	Echokardiographie	36

3.5	Follow- up Datenerhebung und Endpunkt- Bestimmung der Studie	37
3.6	Statistische Analyse.....	37
4	<i>Ergebnisse</i>	39
4.1	Demographische Daten des Patientenkollektivs und Baseline Patientencharakteristika ...	39
4.2	Ergebnisse der CMR Charakteristika der Patienten mit HCM.....	39
4.2.1	Septale, laterale und durchschnittliche MAPSE	39
4.2.2	Septale, laterale und durchschnittliche MAPSE bei Patienten mit HOCM	41
4.2.3	Septale, laterale und durchschnittliche MAPSE bei Patienten mit HNCM	41
4.2.4	Vergleich des Patientenkollektivs von Patienten mit HNCM und HOCM.....	42
4.3	Follow– up Analyse	43
5	<i>Diskussion</i>	45
5.1	Limitierung	48
5.2	Klinische Bedeutung.....	48
6	<i>Zusammenfassung</i>	49
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	50
8	<i>Eigene Veröffentlichung</i>	62
9	<i>Tabellarischer Anhang</i>	63
10	<i>Lebenslauf</i>	66
11	<i>Danksagung</i>	68

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ASA	Advanced surface ablation
AT	Angiotensin
aVF	arterielles Vorhofflimmern
d	Bias
CCC	Lin's Concordance Correlation Coefficient
CI	Konfidenzintervalle
cm	Zentimeter
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie)
CT	Computertomographie
CV	Variationskoeffizienzen
CW	Continuous-wave (- Doppler) (kontinuierlich emittierender Doppler)
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan- 1,4,7,10- tetraessigsäure
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EPI	Echo Planar Imaging
ESA	Electrostatic Analyser
ESV	Endsystolisches Volumen
FISP	Fast Imaging With Steady State Precession
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FLASH	Fast Low Angle Shot
GRE	Gradient Echo
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HNCM	Hypertrophe Nicht-Obstruktive Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit

kg	Kilogramm
LA	Linker Vorhof
LGE	Late Gadolinum Enhancement (späte Kontrastmittelanreicherung)
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser/Diameter
LVEDL	Linksventrikuläre enddiastolische Länge
LVESL	Linksventrikuläre endsystolische Länge
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract (linksventrikulärer Ausflußtrakt)
LVRI	Linksventrikulärer Remodelling Index
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MAPSE	Mitral Annular Plane Systolic Excursion
MACE	Major Adverse Cardiac Events (schwere kardiale Komplikationen)
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspinresonanzspektroskopie)
NYHA	New York Heart Association
PTCA	Percutane transluminale Koronarangioplastie
PTSMA	Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation (perkutane transluminale septale Myokardablation)
PW	Pulsed-wave (-Doppler)
PWT	Posteriore Wanddicke
RA	Rechter Vorhof
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
ROC	Receiver – Operator – Curve (Grenzwertoptimierungskurve)
RV	Rechter Ventrikel
SAM	Systolic anterior movement
SD	Standardabweichung
SE	Spin Echo Sequenz
SSFP	Steady State Free Precession

SV	Schlagvolumen
SWT	Septal Wall Thickness (Septale Wanddicke)
T	Tesla
TAPSE	Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie
TI	Inversionszeit
TSE	Turbo Spin Echo
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TSM	Transaortale Subvalvuläre Myektomie
VHF	Vorhofflimmern

2 EINLEITUNG

2.1 Die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM): Definition und Unterteilung

2.1.1 Definition und Epidemiologie der HCM

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste genetisch bedingte Herzerkrankung. Charakteristischerweise geht sie einher mit einer zunächst septal betonten Verdickung des linken, bisweilen auch des rechten Myokards (Prinz et al., 2011). Die klinische Symptomatik zeigt eine große Variabilität. Die HCM kann mit einer nahezu normalen Lebenserwartung einhergehen, es ist jedoch auch die Entwicklung einer Herzinsuffizienz möglich. Ein hoher Anteil an Patienten erleidet einen plötzlichen Herztod oder Schlaganfall (Maron, 2012). Die hypertrophe Kardiomyopathie tritt in der Bevölkerung bei Männern und Frauen mit einer Prävalenz von 1:500 auf.

2.1.2 Ätiologie der HCM

Die ursächlichen meist autosomal-dominanten vererbten und heterogenen Mutationen (>1400) befinden sich in über 27 Genen, die für kontraktile Proteine der kardialen Sarkomere und seiner einzelnen Myofilamente kodieren (Gersh et al., 2011; Maron, 2012; Melacini et al., 2010; Prinz et al., 2011). Für die Entstehung einer HCM sind in bis zu 70% der Fälle Proteine wie die schwere Kette des β -Myosins, das Myosinbindungsprotein C und das Troponin T verantwortlich (Prinz et al., 2011). Aufgrund des Erbganges liegt die Wahrscheinlichkeit, als Betroffener die Mutation an seine direkten Nachkommen weiter zu vererben bei 50%, in anderen Fällen wird von einer Neumutation ausgegangen. Nahezu alle Träger einer der Mutationen, die eine HCM bedingen können, zeigen bereits im frühen Erwachsenenalter, selten im mittleren bis hohen Alter, eine Myokardhypertrophie. Ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod, Schlaganfall oder andere Folgeerkrankungen der HCM kann nicht einer spezifischen Mutation zugeordnet werden. Folglich kann das Risiko nicht durch eine genetische Testung vorhergesagt werden (Melacini et al., 2010; Prinz et al., 2011).

2.1.3 Histopathologie der HCM

Histopathologisch ist die hypertrophe Kardiomyopathie gekennzeichnet durch eine kardiale Hypertrophie, eine Fehlanordnung (stern- statt bündelförmige Anordnung) von Kardiomyozyten, eine interstitielle und im Rahmen von Umbauprozessen auftretende Fibrosierung vor allem des subendokardialen Myokards, sowie dysplastische, intramyokardiale Arteriolen (small vessel disease). Man geht davon aus, dass alle diese genannten Faktoren die myokardiale Kraftentwicklung und Relaxation beeinträchtigen (Force et al., 2010; Maron et al., 1974; Moon et al., 2004; Scheffold et al., 2005; Spindler et al., 1998; Wigle et al., 1995). Des Weiteren liegt die Vermutung nahe, dass die entstandene Fibrosierung zu einer elektrischen Instabilität führt und somit das Risiko einer Arrhythmie und damit auch eines plötzlichen Herztodes und Schlaganfalls erhöht (Maron, 1997).

2.1.4 Makroskopische Charakterisierung der HCM

Makroskopisch liegt bei der HCM eine Hypertrophie des linken und/oder rechten Ventrikels vor. Diese ist bei $\frac{2}{3}$ der Patienten septal betont verdickt. Andere Ursachen einer Myokardhypertrophie wie beispielsweise eine arterielle Hypertonie, Klappenvitien oder belastungsinduzierte Formen bei Leistungssportlern oder Hyperparathyreoidismus müssen ausgeschlossen und abgegrenzt werden (Prinz et al., 2011).

Eine Einteilung der Hypertrophen Kardiomyopathie in ihre unterschiedlichen Formen besteht unter morphologischen Gesichtspunkten anhand von Ausprägung und Verteilungsmuster der Hypertrophie in vier Typen und wurde von Maron anhand einer zweidimensionalen Echokardiographie unterteilt (Maron et al., 1987):

- Typ I nach Maron: allein das ventrikuläre Septum ist hypertrophiert
- Typ II nach Maron: sowohl ventrikuläres Septum, als auch Teile von Vorder- und Hinterwand sind hypertrophiert
- Typ III nach Maron: alle Wandanteile des linksventrikulären Myokards sind von der Hypertrophie betroffen

- Typ IV nach Maron: anteriore und posteriore Anteile der linksventrikulären Wand sind hypertrophiert. Das Septum ist nicht betroffen.

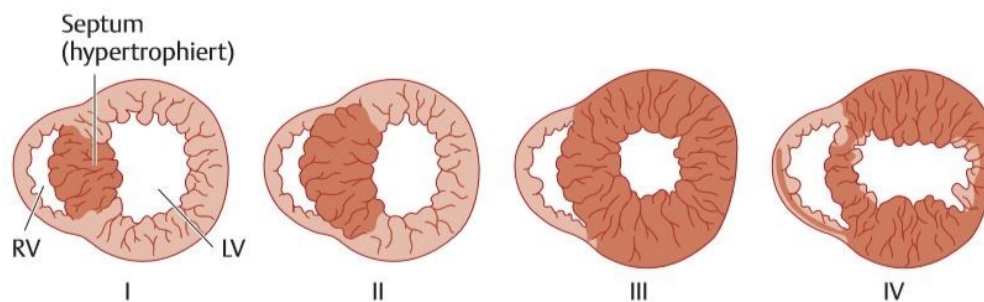


Abbildung 1: Die vier Hypertrophiemuster bei HCM nach Maron (Chatterjee and Nienaber, 2012)

Maron stellte fest, dass bei dem Großteil aller Patienten, die an HCM erkrankt sind, eine asymmetrische Verteilung der Hypertrophie vorliegt. Die am häufigsten vorkommende Unterform der asymmetrischen Verteilung ist mit bis zu 88% die sogenannte subaortale Variante unter Beteiligung des linksventrikulären Ausflusstraktes. Hier entsteht eine subaortale Obstruktion durch eine hier vorhandene muskuläre Verdickung, die in der Systole aufgrund einer Vorwärtsbewegung der Mitralklappe zu einer intraventrikulären Drucksteigerung führt (sogenanntes SAM-Phänomen). Bei ca. 55% der Patienten stellte Maron eine diffuse Verteilung der Wandverdickung unter Beteiligung von Septum und großen Anteilen der antero-lateralen Wand fest (Maron et al., 1987).

Vor über zwanzig Jahren erkannte H. Lever (Lever et al., 1989), dass bei den Erkrankten höheren Alters unterschiedliche Verteilungsmuster der septalen Morphologie bei HCM bestehen. Er unterteilte die HCM in folgende morphologische Gruppierungen:

- sigmoidal betonte,
- revers gebogene, septal betonte,

- apikal betonte,
- neutrale Herzkontur.

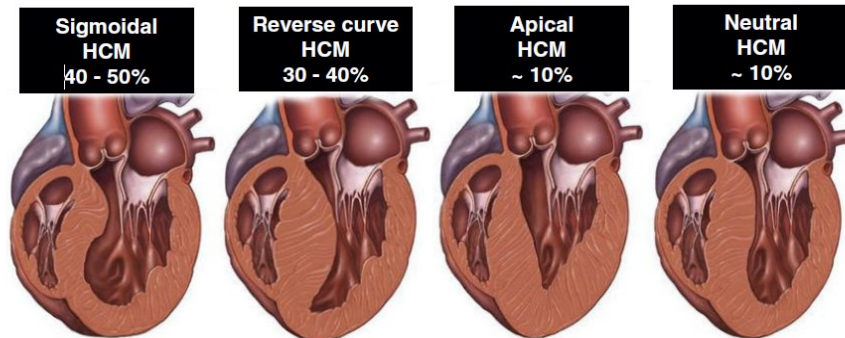


Abbildung 2: Die verschiedenen morphologischen Typen der Hypertrophie bei HCM nach Lever (Lever et al., 1989)

Eine weitere Unterteilung der HCM ist die Aufteilung in hypertroph obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) und in die wesentlich häufigere hypertroph nicht-obstruktive Kardiomyopathie (HNCM).

Diese Begriffe werden heutzutage jedoch nicht mehr verwendet (Gersh et al., 2011; Maron et al., 2009). Das Verhältnis von vorhandener subaortaler/mittventrikulärer Obstruktion zu der nicht-obstruktiven Form der HCM beträgt 1:3, wobei die Obstruktion ein weiteres Mal unterteilt werden kann in Obstruktion unter Belastung ($\frac{1}{3}$ der HOCM) und Obstruktion in Ruhe ($\frac{2}{3}$ der HOCM). Die Obstruktion befindet sich in dem linksventrikulären Ausflusstrakt und entsteht durch die asymmetrische Hypertrophie des subaortalen Myokards oder einer Verdickung des Myokards im mittleren Bereich des linken Ventrikels. Diagnostisch wird dies durch den echokardiographischen Nachweis eines maximalen Druckgradienten von ≥ 30 mmHg nachgewiesen (Elliott et al., 2008; Schwarz et al., 2013). Die bei der HOCM durch die Septumhypertrophie verursachten intrakavitären Druckunterschiede können durch die systolische Vorwärtsbewegung (SAM– systolic anterior motion oder auch Venturi-Effekt) des vorderen Mitralsegels so stark getriggert werden, dass

eine Mitralsuffizienz hieraus resultieren kann. Diese Mitralsuffizienz führt zusammen mit der diastolischen Dysfunktion und den hieraus resultierenden erhöhten Füllungsdrücken zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs, was häufig zur Entstehung eines Vorhofflimmerns führt (Scheffold et al., 2005).

HOCM

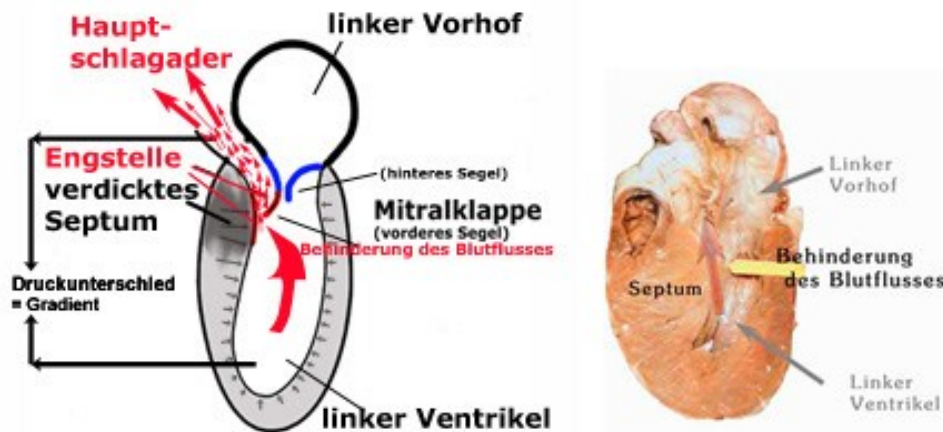


Abbildung 3: Schnitt durch ein menschliches Herz. Durch die HOCM bedingte Verdickung der Herzscheidewand (subaortales Septum) (Leuner, 2012)

2.1.5 Symptomatik der HCM

Die meisten Patienten mit HCM sind, wie bereits erwähnt, nahezu beschwerdefrei und haben eine normale Lebenserwartung. Zu den häufigsten Symptomen der HCM zählen eine belastungsabhängige Angina pectoris oder Dyspnoe, Synkopen, Schwindel und allgemeine Schwäche (Ho, 2012). Ein geringer Anteil dieser Patienten hat ein deutlich erhöhtes Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben, eine progrediente Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen zu entwickeln oder aufgrund von Vorhofflimmern und anderer progressiver Herzerkrankungen einen Apoplex zu erleiden.

Die Zahl der Hochrisikopatienten stellt nur eine kleine Gruppe der Erkrankten dar. Die Patienten, die einen plötzlichen Herztod erfahren, sind meist Jugendliche oder junge Erwachsene (darunter auch Leistungssportler) im Alter von 30- 35 Jahren, die zuvor meist völlig asymptomatisch waren. Sonst stellt der plötzliche Herztod oft die Erstmanifestation der Erkrankung dar. Häufig ereilt sie dieser in den frühen

Morgenstunden, jedoch nicht im Schlaf, sondern kurz nach dem Erwachen und ohne vorangehende Anzeichen oder klinischen Auffälligkeiten oder bei leichter körperlicher Arbeit. Bei den Risikofaktoren für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes im Rahmen einer HCM werden zwei Gruppen unterschieden: die Hauptrisikofaktoren und Patienten- abhängige, individuelle Faktoren, die das Risiko eines plötzlichen Herztodes erhöhen. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen das Kammerflimmern, spontan entstehende, anhaltende ventrikuläre Tachykardien, SCD in der Familienanamnese, ≥ 2 Synkopen ohne erklärbare Ursache in der Vorgeschichte in Ruhe oder unter Belastung, eine echokardiographisch nachgewiesene linksventrikuläre Myokarddicke von $\geq 30\text{mm}$, ein arterieller Hypertonus oder ein abnormes Blutdruckverhalten unter Belastung, sowie intermittierende ventrikuläre Tachykardien. Vorhofflimmern, myokardiale Ischämien, eine Obstruktion der linksventrikuläre Ausflussbahn, genetische Vorbelastung mit Hochrisikomutationen, ausgeprägte Fibrosierungen im Kardio-MRT und Leistungssport werden zu den Risikofaktoren zweiten Ranges gezählt (Maron et al., 2003b; Prinz et al., 2011).

Etwa $\frac{1}{4}$ der an HCM erkrankten Patienten entwickeln im Lauf der Erkrankung ein paroxysmales oder chronisches Vorhofflimmern, welches eine häufige und gefürchtete Komplikation darstellt, die meist zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung führt. Aufgrund des nicht mehr effizient gefüllten Vorhofs kann sich der linke Ventrikel nicht mehr vollständig füllen, was in der Folge zu einer geringeren Auswurfleistung und zunehmender Herzinsuffizienz führt (Scheffold et al., 2005).

Um das Risiko eines plötzlichen Herztodes und anderen Komplikationen zu senken, wird empfohlen, keinen Leistungs- oder Kraftsport zu betreiben, wohingegen ein Ausdauersport im aeroben Bereich sogar empfohlen wird. Des Weiteren sollte auf toxische Stoffe wie Alkohol und Nikotin verzichtet, eine gesunde Lebensweise angestrebt und eine eventuell bestehende arterielle Hypertonie medikamentös gut eingestellt werden (Maron et al., 2003b; Pinger, 2011; Prinz et al., 2011).

Bei Patienten, die bereits Symptome aufweisen, wird je nach vorliegender Symptomatik eine Behandlung mit Beta-Blockern und Kalziumantagonisten oder mittels Diuretika und ACE-Hemmern bzw. AT-Rezeptorantagonisten bei bestehender Stauungssymptomatik empfohlen. Zudem sollte eine Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern ebenso wie die Verabreichung von Amiodaron in Betracht

gezogen werden, um das Risiko von Schlaganfällen, einem plötzlichen Herztod und anderen kardiovaskulären Ereignissen zu senken. Bei therapieresistenten Symptomen im Rahmen der Obstruktion bei Patienten mit HOCM besteht die Möglichkeit einer interventionellen Therapie mittels perkutaner Ablation der Septumhypertrophie (TASH, PTSMA, ASA, ESA), die transaortale subvalvuläre Myektomie nach Morrow (ab NYHA III und einem Gradienten >50 mmHg), sowie die Therapie mittels Herzschrittmacher zur Reduktion der Obstruktion des linksventrikulären Ausflußtraktes. Bei Therapieversagen der konventionellen und interventionellen Therapieformen und progredienter Herzinsuffizienz kann in Einzelfällen auch eine Herztransplantation notwendig werden (Maron et al., 2003b; Pinger, 2011; Prinz et al., 2011).

2.2 Diagnostische Verfahrenstechniken

Die Diagnostik der HCM erfolgt üblicher Weise zunächst anhand der Klinik, der Anamnese inklusiver ausführlicher Familienanamnese, der körperlichen Untersuchungsbefunde, des Elektrokardiogramms, der zweidimensionalen Echokardiographie, der kardialen Magnetresonanztomographie sowie der Herzkatheteruntersuchung.

2.2.1 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie stellt in der bildgebenden Diagnostik bis heute ein Verfahren dar, das aufgrund seiner geringen Kosten und leichten, nicht-invasiven und patientenschonenden Durchführbarkeit sowohl in der Diagnostik, als auch bei Verlaufskontrollen und bei positiver Familienanamnese als Screeningverfahren angewandt wird.

In der Echokardiographie werden in ein- bzw. zweidimensionaler Technik, Daten bezüglich der Dimensionen und Funktionen der Vorhöfe, Kammern und Klappen, sowie eventuell bestehender Herzfehler und Fehlbildungen geliefert. Jedoch ist der Informationserhalt im Hinblick auf die myokardialen Gewebeeigenschaften und genaue Untersuchung der Koronargefäße nur eingeschränkt möglich. Mittels

zusätzlich angewandter Dopplertechnik können Angaben über die Druck- und Flußverhältnisse gemacht werden. Die Beurteilbarkeit der Echokardiographie wird vor allem durch schlechte Schallbedingungen, bedingt durch Adipositas, Rippenbögen, Z. n. Thorakotomien, Sternumplastiken u.a. limitiert. Zudem sind die Ergebnisse und die Qualität der echokardiographischen Untersuchung stark abhängig vom Untersucher (Bohm et al., 2007).

In der echokardiographischen Diagnostik wird bei der HCM eine Beurteilung von Myokarddicke und linksventrikulärer Muskelmasse, Größe, Form und Funktion durchgeführt. Auch die hypertrophierten myokardialen Wandanteile können im Ultraschall lokalisiert werden (global, regional, apikal, mittventrikulär, basal-septal). Eine myokardiale Wanddicke während der Diastole ab einem Wert von ≥ 15 - 16mm legt den Verdacht auf eine HCM nahe. Es sollte stets eine Betrachtung aller Wandanteile durchgeführt werden, da eine, wenn auch nur partiell auftretende, Wanddicke von > 30 mm eine schlechte Prognose aufweist (gegebenenfalls mit Echtzeit- 3D- Echokardiographie) (Buck T, 2009). Das lokale Auftreten der Hypertrophie des Myokards und dessen Ausmaße sind jedoch individuell äußerst unterschiedlich ausgeprägt (Maron, 2002). Limitierend zeigt sich diese Art der Untersuchung jedoch bei der Vermessung der anterolateralen Wand in kaudaler Richtung, also im Bereich der Herzspitze. Hier ist eine exakte Vermessung mittels transthorakaler Echokardiographie häufig schwierig und nicht ausreichend aussagekräftig (Maron, 1997; Moon et al., 2004; Wigle, 2001).

Zudem erlaubt diese nicht- invasive Technik, eine mögliche Obstruktion zu diagnostizieren und diese genau zu lokalisieren (mittventrikulär oder im linksventrikulären Ausflußtrakt). Hierfür wird eine systematische pw- (pulsed- wave-) und cw- (continous- wave-) Doppler-Messung der Geschwindigkeiten von apikal, über mittventrikulär, bis in den linksventrikulären Ausflußtrakt (LVOT) mit oder ohne Provokationsverfahren (Valsalva, pharmakologisch u.a.) durchgeführt. Im M-Mode der Echokardiographie findet sich häufig das sogenannte SAM (Systolic Anterior Movement)-Phänomen, welches eine systolische Vorwärtsbewegung des Mitralsegels beschreibt, die dazu führt, dass eine zusätzliche Einengung der LV-Ausflußbahn bei bereits bestehender subaortaler Obstruktion erfolgt. Dieses Phänomen ist vor allem im M-Mode deutlich darstellbar. Allein aufgrund dieses

Phänomens lässt sich jedoch nicht die Diagnose einer Obstruktion stellen oder ausschließen (Buck T, 2009; Wigle, 2001). Ein medikamentöses oder manuelles Provokationsmanöver kann bei den Patienten zum Einsatz kommen, bei denen eine geringe Obstruktion (Gradient $\leq 30\text{mmHg}$) vorliegt. Die medikamentöse Provokation wird mittels Nitroglycerin oder diuretischen Substanzen durchgeführt. Bei den manuellen Provokationsverfahren kommen Kniebeugen (als körperliche Anstrengung) oder das Valsalva-Manöver zum Einsatz (Nishimura and Holmes, 2004).

2.2.2 Elektrokardiographie

Das 12-Kanal-EKG ist ebenfalls eine diagnostische nicht-invasive Methode, die sowohl für die Diagnosestellung, als auch zur Verlaufskontrolle und dem Screening bei positiver Familienanamnese verwendet wird.

Es ist bei bis zu 95% aller an HCM erkrankten Patienten auffällig. Nur ein geringer Anteil der Patienten von 10% hat ein nahezu unauffälliges bis völlig normales EKG. Das EKG kann auch dann vor allem bei jungen Patienten verändert sein und auf eine HCM hindeuten, wenn eine vorausgegangene transthorakale Echokardiographie negativ ausfiel.

Im EKG kann die linksventrikuläre Hypertrophie sowie unspezifische ST-Strecken-Veränderungen mit untypischen Q-Wellen in den Extremitäten-Ableitung II, III und in aVF dargestellt werden, die meist für eine septale Betonung der HCM sprechen. Stark negative T-Wellen hingegen, die in der Brustwandableitung V_3 – V_5 zu erkennen sind, deuten auf eine apikal betonte HCM und Mutationen der Sarkomere hin (Maron and Maron, 2013; Roberts and Sigwart, 2001; Wigle, 2001).

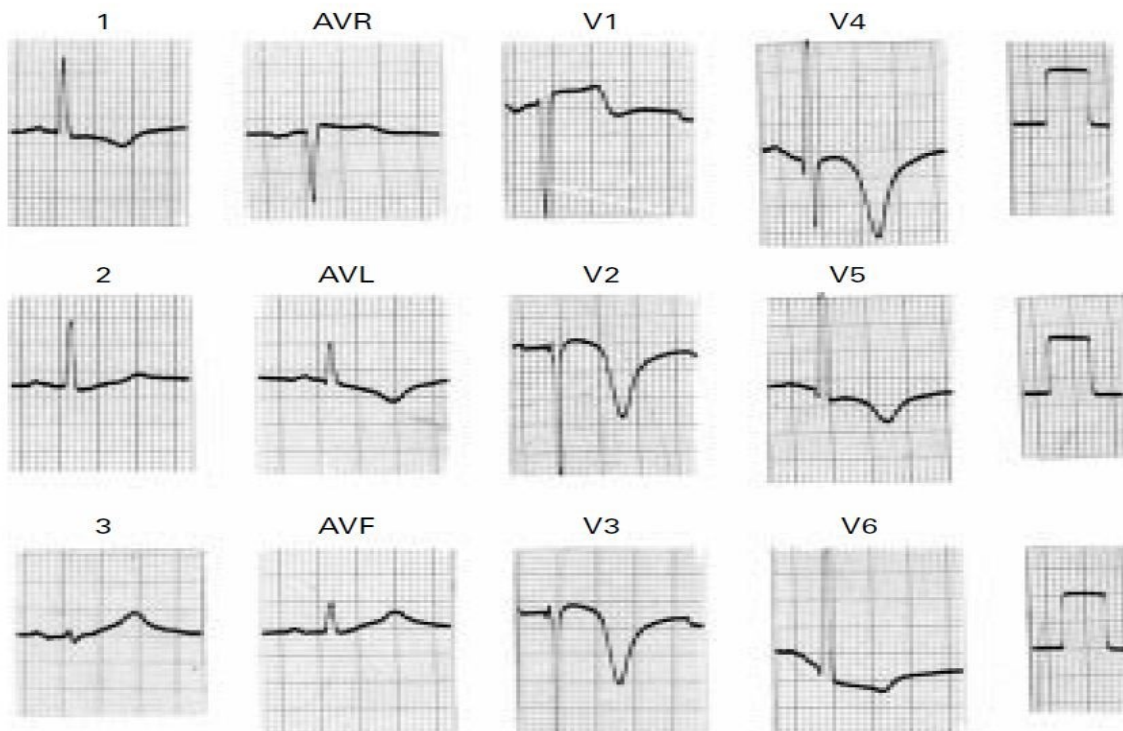


Abbildung 4: Darstellung einer stark negativen T-Welle in den Brustwandableitungen des EKG eines Patienten mit apikaler HCM (T-Wellen Negativierung über 10mm), meist Maximum in Ableitung V₄. (Wigle, 2001)

Das EKG eignet sich jedoch nicht dazu, prognostische Aussagen über den Verlauf der Erkrankung zu treffen. Man kann jedoch davon ausgehen, dass milde Hypertrophien, die weder im transthorakalen Echo, noch in dem EKG abgebildet werden, einen günstigeren Verlauf nehmen (Maron and Maron, 2013).

2.2.3 Herzkatheter- Untersuchung

Mit einer invasiven Methode wie der Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung ist es möglich, beide Ventrikel, die Vorhöfe, Blutfluss, -volumen und -druck zu bewerten. Durch diese Untersuchungsmethode ist eine Bestimmung des Ausmaßes einer möglichen koexistenten Koronarsklerose und der Funktionsfähigkeit der Herzklappen möglich. Eine durch ein EKG schwierig zu beurteilende Hypertrophie der kardialen Apex lässt sich ebenso wie Obstruktionen bei bestehender KHK mittels angiographischer Methoden nachweisen.

Eine Durchführung dieser Untersuchung ist insbesondere vor geplanten Interventionen oder operativen Eingriffen von Bedeutung (Prinz et al., 2011; Wigle, 2001).

2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)

2.3.1 Stellenwert in der Kardiologie

Ein nicht-invasives diagnostisches Mittel mit zunehmendem Stellenwert in der Erfassung und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen ist die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) (Prinz et al., 2011).

Die CMR dient insbesondere der Gewebecharakterisierung im Rahmen von Diagnostik und Verlaufsbeobachtung bei Erkrankungen wie hypertrophen Kardiomyopathien und Myokarditis. Darüber hinaus hilft sie bei der Beurteilung kardialer Beeinträchtigungen systemischer Erkrankungen wie Sarkoidose und Amyloidose.

So ist es möglich mittels Kontrast- CMR eine Vitalitätsdiagnostik, also eine genaue Aussage über die Ausdehnung myokardialer Narben nach Infarkten, sowie eine Vorhersage über die myokardiale Funktion nach Revaskularisation zu tätigen (Mahrholdt and Sechtem, 2008). Bei Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz kann eine Kontrast- CMR zur Differenzierung von ischämischer und nicht-ischämischer Genese beitragen und ermöglicht damit eine auf das Krankheitsbild abgestimmte Therapie und genauere Prognose.

2.3.2 Funktion und Ablauf der Magnetresonanztomographie (MRT)

Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie beruht auf dem physikalischen Prinzip der Kernspinresonanz (NMR). Die Kernspinresonanz entsteht durch die Richtungsänderung (Larmor- Präzession) der Achse eines ungeraden Kernspins um die Achse eines von außen angelegten konstanten Magnetfeldes oder Wechselfeldern im Radiofrequenzbereich (Magnetresonanztomographiesystem).

Somit reagiert die eingestrahlte Radiofrequenzenergie mit den Nuklei der Atome des menschlichen Gewebes.

Der Wasserstoffkern, der sowohl einen für die NMR notwendigen ungeraden Spin aufweist, als auch aufgrund seines häufigen Vorkommens im menschlichen Körper von großer Bedeutung ist, wird in der MRT als Kernspin verwendet. Er ist ein einzelnes Proton, welches sich als Teilchen mit einem Dipolmoment wie ein drehender Magnet verhält und sich durch eine äußere magnetische Komponente parallel ausrichten lässt und um die Feldrichtung eine Präzessionsbewegung ausführt. Dieser Vorgang beschreibt eine Kernspinresonanz.

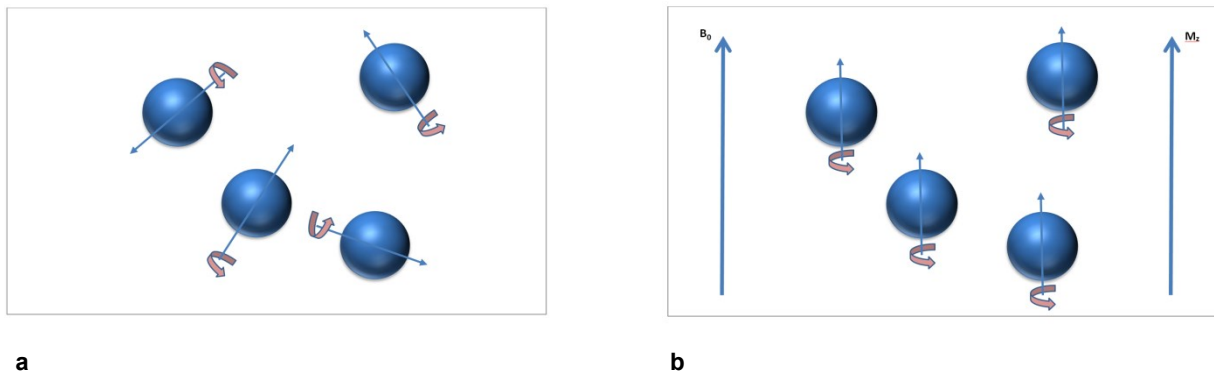


Abbildung 5 a + b: frei nach Weishaupt (Weishaupt et al., 2009)

a Rotation der Spins um die eigene Achse bei nicht vorhandenem Magnetfeld

b Ausrichtung der Spins entlang dem Hauptmagnetfeld B_0 .

Hierdurch Entstehung einer Längsmagnetisierung M_z .

Die Larmorfrequenz ω_0 [MHz], mit der eine Präzessionsbewegung erfolgt, ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 in Tesla [T]. Sie lässt sich mit folgender Formel berechnen (γ_0 = gyromagnetisches Verhältnis, bei Protonen $\gamma = 42,58$ MHz/T)(Weishaupt et al., 2009):

$$\omega_0 = \gamma_0 \times B_0$$

Mittels eines Hochfrequenzimpulses wird eine Auslenkung der Spins auf z.B. 90° erzeugt. Durch diese Auslenkung verschiebt sich die magnetische Hauptachse und somit der magnetische Summenvektor von der ursprünglichen Achse M_z auf die hierzu im rechten Winkel stehende Achse M_{xy} . Diese Auslenkungsbewegung erzeugt in einer Empfangsspule eine Wechselspannung in einer der Larmorfrequenz

äquivalenten Frequenz. Die Spins sind nun angeregt. Dies entspricht dem MR-Signal.

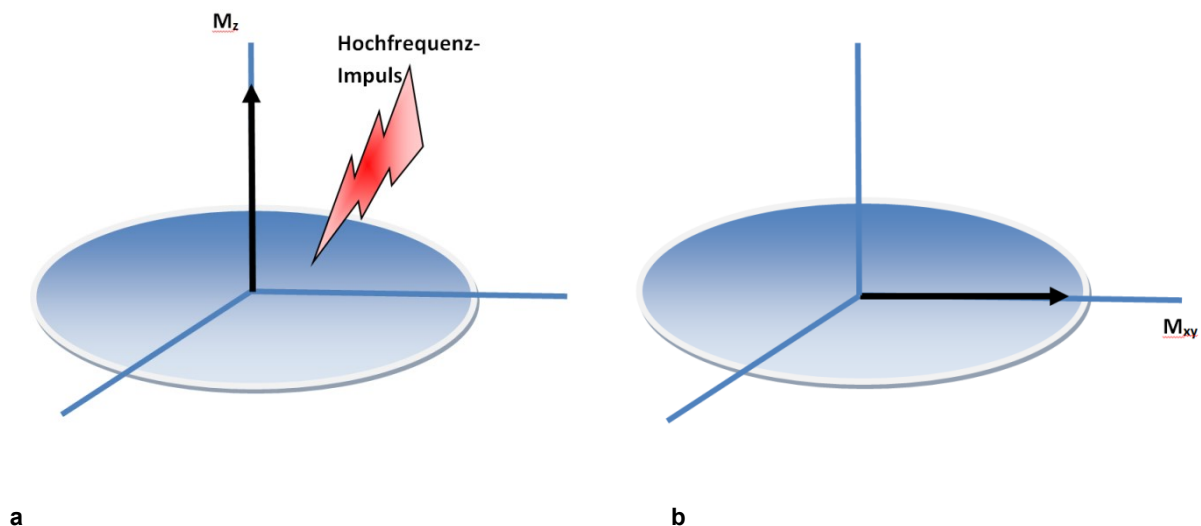


Abbildung 6 a + b frei nach Weishaupt (Weishaupt et al., 2009):

- a Umlenkung des Vektors mittels Hochfrequenz Impuls von der M_z -Achse um
 b genau 90° . Die Längsmagnetisierung ist somit in die M_{xy} -Achse verlegt und liegt als Transversalmagnetisierung vor. Nach dem Impuls kreist die Magnetisierung auf der M_{xy} -Ebene (blauer Kreis).

Die angeregten Spins bewegen sich nun mit der Transversalmagnetisierung M_{xy} in kreisenden Bewegungen in der XY-Ebene.

Die Spin-Gitter-Wechselwirkungen und die Spin-Spin-Wechselwirkungen führen jedoch nach Anregung der Spins im Verlauf zu einer Relaxation der Transversalmagnetisierung und einer Abnahme des MR-Signals. Die Spins präzedieren hierbei um die Achse des magnetischen Hauptfeldes B_0 in den stabilen Ausgangszustand zurück. Die Geschwindigkeit der Rückkehr in die Ausgangslage ist hierbei abhängig von der Beschaffenheit des Gewebes. Man nennt diesen Vorgang Relaxation. Die während einer Relaxation aufgrund von Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Atomkernen entstehenden Spinechos geben dem Untersucher Hinweise über Menge, Dichte, Konzentration, Umfeld und Bindungseigenschaften des Wasserstoffkernes (Rasche and Schnackenburg, 2009; Schäfers, 2008;

Schnackenburg, 2005). Die Zeit zwischen Anregung bis zur Messung des MR-Signals nennt man Echozeit (TE). Man unterscheidet zwei verschiedene und voneinander vollkommen unabhängige Relaxationsprozesse T1 und T2.

Die longitudinale Relaxation, auch T1 Relaxation genannt, entspricht der progredienten Abnahme des Magnetisierungsvektors M_{xy} und der hiermit verbundenen Abnahme des MR-Signals, bei gleichzeitiger Zunahme der Längsmagnetisierung M_z . Während dieses Prozesses wird Energie an das Umfeld abgegeben (auch Spin-Gitter-Relaxation genannt). Die Zeitkonstante T1 dieses Vorgangs ist Abhängig von der inneren Molekülbewegung und dem äußeren Magnetfeld B_0 (Weishaupt et al., 2009).

Bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten der Spins entsteht in der T2-Relaxation eine Dephasierung, die zu einem Verlust der Phasenkohärenz führt. Folglich kommt es zu einem Verlust der transversalen Magnetisierung, da sich die magnetischen Kräfte der Spins aufheben, ohne, im Gegensatz zur T1- Relaxation, Energie an die Umgebung abzugeben. Hierbei müssen zwei Komponenten unterschieden werden:

Die Transversale Relaxation T2, welche auf reinen Spin-Spin-Wechselwirkungen beruht und nahezu unabhängig von der Magnetfeldstärke B_0 ist. Die einzelnen Spins verändern hierbei lokal das Magnetfeld durch ihre eigenen magnetischen Kräfte.

Die kürzere Relaxationszeit T2* beschreibt den Zeitraum des Abflachen des Signals, welches durch eine zusätzliche Dephasierung aufgrund von Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes entsteht. Dieses Phänomen ist besonders an Grenzflächen von Materialien verschiedener Beschaffenheit und Dichte oder in der Nähe von anderen zusätzlichen magnetischen Feldern zu beobachten (Pennell et al., 2004; Weishaupt et al., 2009).

Bildentstehung

Die Eigenschaften der empfangenen Signale wie Phase, Frequenz und Ausschlagsamplitude werden technisch mittels einer zweidimensionalen Fourier-Transformation (2D- FT- Rekonstruktion) durch einen Array- Prozessor des MR-Tomographen in ein Bild umgewandelt (Weishaupt et al., 2009).

Bildkontrast

Der Bildkontrast ist abhängig von drei sehr spezifischen Parametern eines Gewebes: Protonendichte, T1- und T2- Zeit. Anhand des hieraus entstehenden Gewebe- zu- Gewebe- Kontrastes können so verschiedene Gewebestrukturen und Beschaffenheit auch ohne die Anwendung von Kontrastmitteln unter Zuhilfenahme von Wichtungen voneinander abgegrenzt und beurteilt werden.

So erscheinen Gewebe mit kurzem T1 auf T1- gewichteten Bildern hell, sie geben also viel Signal durch eine schnelle Erholungsphase. Ebenso erscheinen Gewebe mit langem T1 auf T1- gewichteten Bildern dunkel. Bei T2- gewichteten Bildern verhält es sich genau umgekehrt. Gewebe mit kurzem T2 erscheinen dunkel, Gewebe mit langem T2 erscheinen hell (Nitz, 2003; Weishaupt et al., 2009).

Schichtwahl und Ortskodierung

Bei Untersuchungen des menschlichen Körpers wird in der Regel keine Aufnahme des gesamten Körpers, sondern nur einzelner Teilabschnitte oder Körperteile gewünscht. Um Aufnahmen bestimmter Schichten zu erlangen, werden zusätzliche Gradientenspulen notwendig, die eigene Magnetfelder erzeugen und so das Hauptmagnetfeld in bestimmten Abschnitten überlagern. Dies erzeugt in jedem Bereich des Hauptmagnetfeldes bei den Wasserstoffprotonen unterschiedliche Präzessionsfrequenzen. Die Schichtposition kann somit durch die Verschiebung der Frequenzbandbreite des Resonanzfrequenz-Impulses individuell festgelegt werden, wodurch eine selektive Aufnahme einzelner Abschnitte ermöglicht wird.

Zudem ist eine genaue Ortskodierung notwendig, bei der Gradientenspulen in X- Richtung (Frequenzgradient) und Y- Richtung (Phasengradient) angelegt werden.

Der Phasengradient Y bewirkt einen Abfall der Larmorfrequenz von oben nach unten, wodurch eine Phasenverschiebung der Spins erfolgt. Durch diese Auftrennung der Spins ist eine Identifizierung entlang der Y- Achse für jede Zeile anhand ihrer individuellen Phase möglich. Für die Ortskodierung in Y- Richtung ist eine repetitive Messung bei unterschiedlichen Gradienten notwendig. Der Frequenzgradient X bewirkt eine Zunahme des Magnetfeldes von rechts nach links und folglich einer Geschwindigkeitszunahme der Spins in gleicher Richtung. Das bei Messungen erhaltene Frequenzspektrum weist hohe Frequenzen am linken schnellen, und tiefe Frequenzen am rechten langsamen Rand auf, wodurch jede auf der X- Achse gelegene Schicht charakteristisch identifiziert werden kann.

Die Qualität der erlangten Aufnahmen steigt mit der Anzahl der durchgeführten Phasenkodierungen (Nitz, 2003; Weishaupt et al., 2009).

K- Raum

In dem mathematischen K- Raum befinden sich die digital übermittelten MR-Rohdaten als Datenmatrix gespeichert. In horizontaler Richtung K_x wird die Frequenzachse, in vertikaler Richtung K_y die Phasenachse dargestellt. Die verschiedenen Phasen werden als einzelnen Zeilen je Messung und Gradient abgespeichert. Mittels 2D- FT werden nun die Zeilen in Bildmaterial umgewandelt. Hierbei errechnet sich aus dem Zentrum des K- Raumes der Kontrast und aus der Peripherie die räumlichen Informationen des endgültigen Bildes. Die einzelnen Punkte eines K-Raumes stellen also nicht die Pixel des finalen Bildes dar (Weishaupt et al., 2009).

Aufbau eines MR- Tomographen

Grundlage einer Aufnahme mittels MRT ist ein stark homogenes longitudinales Magnetfeld. Dieses wird durch einen als Spule gewickelten supraleitenden Magnetdraht aus Niobium- Titan (NbTi)- Legierung erzeugt. Um die Supraleitung aufrecht zu erhalten wird die Spule mittels flüssigem Helium auf eine Temperatur von -269°C herab gekühlt bis der Widerstand nahezu Null beträgt. Der Magnet ist hierdurch von der Stromzufuhr unabhängig, sobald das magnetische Feld einmal aufgebaut ist. Das magnetische Feld erreicht für die kardiovaskuläre Bildgebung eine Stärke von 1,5 Tesla. Die Gradientenspulen und ihre dazugehörigen Verstärker in allen drei Dimensionen liegen ebenfalls in der Röhre des supraleitenden Magneten. Das in einem MRT befindliche Hochfrequenzsystem (Radiofrequenzsystem) setzt sich aus Sender und Empfänger zusammen. Für die Steuerung und Verarbeitung der Daten ist zudem noch ein Computer notwendig (Weishaupt et al., 2009).

Sequenzen eines MR- Tomographen

Ein MRT benötigt zur Umrechnung und Bilderstellung für jede Untersuchung ein individuelles Sequenz- Set aus Programmen, die den Ablauf der Radiofrequenzen und Gradientenimpulsen sowie deren Repetition koordinieren (Weishaupt et al., 2009).

Die am häufigsten gebräuchlichen MR-Sequenzen sind die Spin- Echo- und Spin- Echo- fat- saturation- Sequenz, die FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), die GRE (Gradient Echo) und TSE (Turbo Spin- Echo) Sequenzen (Weishaupt et al., 2009).

Die kardiologischen MR- Untersuchungen mittels CMR werden meist mittels SE- (Spin- Echo-), GRE- (Gradient Echo), EPI- (echo planar imaging) oder SSFP- (steady state free precession) Sequenzen durchgeführt (Pennell et al., 2004).

Zur Darstellung der kardialen Morphologie eignet sich besonders die SE- Sequenz.

Da die SE- Sequenz auf nahezu allen Tomographen verfügbar ist und ein einfacher Zusammenhang von Bildkontrast und Messparametern besteht, ist sie zudem die am häufigsten gebräuchliche Pulssequenz in der MRT. Die Aufnahmen werden meist mittels prospektiver EKG- Triggerung durchgeführt. Hierbei wird der Patient an ein EKG angeschlossen, dessen R- Zacke mittels Synchronisation die Auslösung einer Pulssequenz bewirkt. Durch diese Technik kann ein sehr guter Weichteilkontrast insbesondere zwischen Herzlumen und Myokard bewirkt werden. Grundlegend hierfür sind zwei verschiedene, jedoch gut kombinierbare technische Methoden:

In der „Dark- blood- Technik“ wird zur flussartefaktfreien Abgrenzung von Herzlumen und Myokard das Blut dunkel dargestellt. In der „Inversion- recovery- Technik“ kann eine Unterdrückung spezifischer Gewebe wie z.B. Fett erreicht werden.

Die SSFP- Sequenz, zu denen z.B. die FISP (fast imaging with steady state precession) zählt, sind durch ihre Schnelligkeit besonders unempfindlich gegenüber fließendem Blut und zeichnen sich im Gegensatz zu SE- Sequenzen durch sehr kurze Aquisitionszeiten aus. Mit dieser Sequenz kann die Geschwindigkeit und der Blutfluss in den Gefäßen dargestellt und somit eine Aussage über Perfusion und Funktion des Herzens gemacht werden (Pennell et al., 2004; Schnackenburg, 2005).

2.3.3 Bildgebung am Herzen

Die größte Schwierigkeit in der Bildgebung des Herzens besteht in der Geschwindigkeit seiner Eigenbewegung. Im Gegensatz zu allen anderen Organen des menschlichen Körpers bewegt sich das Herz in verschiedenen Richtungen in einer hohen Schnelligkeit. Die Bildgebung mittels MR bietet heutzutage die Möglichkeit, eine nahezu Echtzeitaufnahme der kardialen Bewegung darzustellen, indem die

Messzeiten der systolischen Herzphasen bereits $< 50\text{ms}$, die Messzeiten der diastolischen Messphase bereits bei $< 200\text{ms}$ liegt. Durch die Synchronisation der Aufnahmen mit dem Herzschlag ist die Darstellung der Einzelbilder in einem immer gleichen Zustand des Herzens möglich. Meist wird hierfür eine prospektive Triggerung der R- Zacke verwendet. Ein Faktor, der die Genauigkeit dieser Aufnahmen limitiert ist die Atmung des Patienten. Durch die anatomische Verschiebung entstehen in der MR- Aufnahme Artefakte, die jedoch durch ein Anhalten des Atems während der Untersuchung über maximal 16 Herzschläge reduziert werden kann. Mittels Navigator- Technik werden die Bilddaten prospektiv oder retrospektiv mit Phasen eines Atemzyklus synchronisiert. Ein Anhalten des Atems ist somit für den Patienten nicht mehr nötig. Schwere Rhythmusstörungen oder Lungenerkrankungen limitieren diese Technik (Weishaupt et al., 2009).

Die kardiale Darstellung erfolgt heutzutage aus bereits genannten Gründen meist durch SSFP- Sequenzen. Die Sequenz wird meist im „cine“ Modus gefahren. Die Schichten der Aufnahmen werden hier jeweils in mehreren Phasen des Herzzyklus abgebildet, wodurch die Bewegung des Herzens analysiert und quantifiziert werden kann. Eine Beurteilung von Myokardmasse, Auswurfreaktion der Ventrikel und Schlagvolumen ist ebenso wie eine funktionelle Beurteilung von lokalen Myokardbewegungen, -verdickungen, Systole und Diastole möglich (Weishaupt et al., 2009).

2.3.4 Late Gadolinium Enhancement

Das Phänomen des späten Enhancement tritt sowohl bei akuten als auch chronischen Infarkten, als auch bei infiltrativen Erkrankungen wie den Kardiomyokardien, der Sarkoidose oder einer Myokarditis auf. Die späte Anreicherung wird durch eine Entzündung oder eine Fibrose des Myokards bedingt. Wie der Begriff „late enhancement“ bereits beschreibt, wird das erkrankte Myokardgewebe ca. 15 Minuten nach einer Kontrastmittelgabe mittels Signalverstärkung heller dargestellt als gesundes Gewebe. Anhand der Darstellung lassen sich ischämisch bedingte Myokardschäden von nicht-ischämischen Myokardschäden unterscheiden. Eine flächige Verteilung entlang der Versorgungsgebiete einer Koronararterie spricht für ein ischämisches Geschehen („bright is dead“) im Gegensatz zu einem punktuellen oder verstreuten Muster nicht-

ischämischer Genese, wie z.B. eine auf die Wandmitte beschränkte Signalverstärkung (Schnackenburg, 2005; Weishaupt et al., 2009).

Zusammengefasst können folgende Late- Enhancement- Muster dargestellt werden:

- gesundes, gut durchblutetes Myokard: hypointens
- fibrotisches Myokard mit Infarkt: hyperintens
- vitales Myokard mit deutlicher Hibernation: hypointens

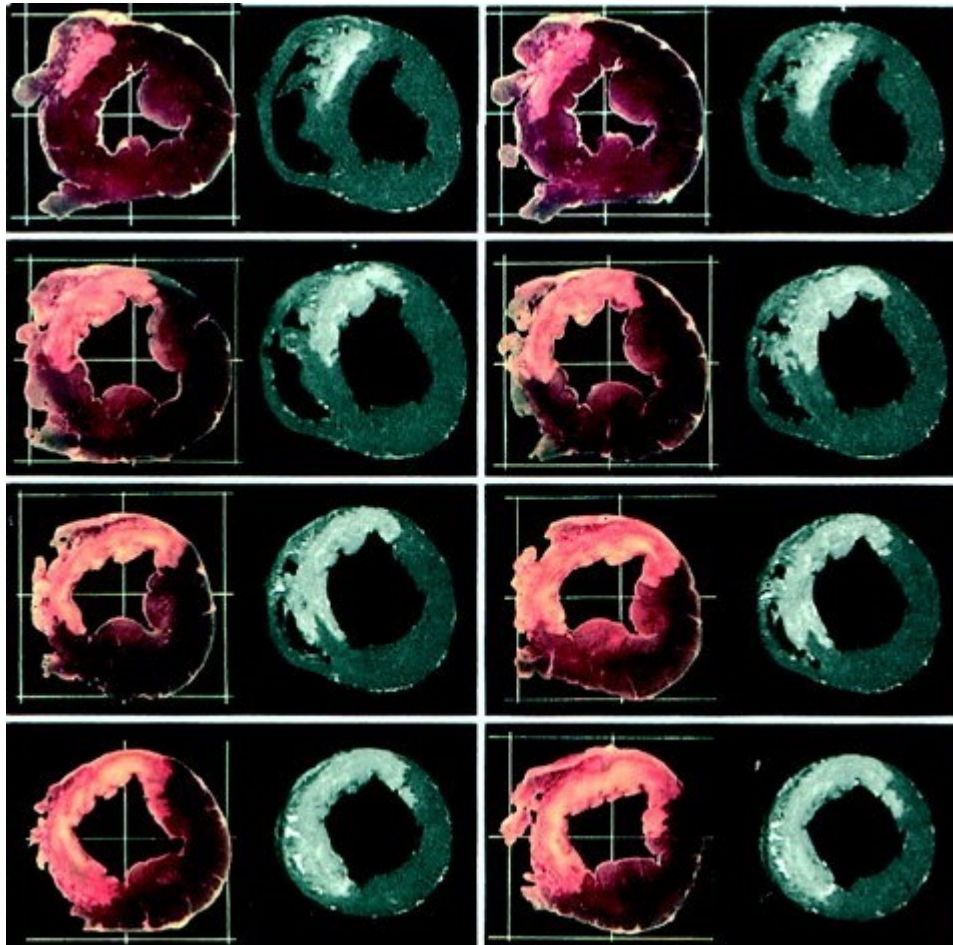


Abbildung 7: Late Enhancement: Darstellung mittels Kontrast – CMR des Narbengewebes eines infarzierten Tierherzens (Kim et al., Circulation 1999).

Das Lanthanid Gadolinium (Gd) gilt aufgrund seiner guten Verteilungseigenschaften als Kontrastmittel der 1. Wahl. Gebunden an Chelatbildner durchdringt es die Blut-Hirn-Schranke nicht, da es sich ausschließlich im extrazellulären Raum verteilt. Jedoch auch ein Übertritt in das Gehirn bei Defekten in der Blut-Hirn-Schranke hat sich in Tierversuchen als unproblematisch dargestellt. Die Bindung an einen

Chelatbildner wie EDTA, DTPA oder DOTA sind notwendig, um die hohe Toxizität und die Wirkung des Gd auf die Calcium-Rezeptoren und somit die Myokardkontraktilität zu unterbinden. Die Ausscheidung des Komplexes erfolgt beim Menschen über die Nieren bei einer Halbwertszeit von 90 Minuten (Vogler, 2005).

2.3.5 Klinische Indikation für die CMR

Zu Beginn der radiologischen Diagnostik des Herzens war allein eine Untersuchung mittels Röntgen Thorax in zwei Ebenen möglich. Mit der Erfindung des CT und MRT konnten zwar nunmehr auch Gefäße und Herzwand dargestellt werden, jedoch war der diagnostische Rahmen zunächst auf wenige Fragestellungen beschränkt und die invasive kardiologische Diagnostik gewann zunehmend an Bedeutung.

Mit der Entwicklung von Spiral- CT und der funktionellen MRT erfolgte ein erneuter Aufschwung der nicht-invasiven kardiologischen Diagnostik, so dass die funktionelle CMR heute den Goldstandard zur Berechnung der Herzfunktionsparameter darstellt. Die Kombination mit interventionellen invasiven Techniken und der CMR stellt ein hervorragendes diagnostisch-therapeutisches Konzept verschiedener kardiologischer Krankheiten dar (Schnackenburg, 2005).

Die klinische Indikation für die CMR umfasst eine große Vielzahl an kardialen Erkrankungen (Schnackenburg, 2005). Hierunter wären zunächst die kongenitalen Herzerkrankungen wie Vitien und Septumanomalien, die Koronargefäßerkrankungen wie beispielsweise ventrikuläre Funktionseinschränkungen sowie koronare Flußreduktionen und akute myokardiale Geschehnisse zu nennen. Eine sehr große Rolle spielt die CMR jedoch auch im Rahmen der Diagnostik von Perikarditiden, Kardiomyopathien und ventrikulären Thromben (Pennell et al., 2004).

2.3.6 CMR und die Hypertrophen Kardiomyopathien

Hypertrophe Kardiomyopathien können in unterschiedlicher Ausprägung und Schwere des Krankheitsbildes auftreten. Um eine möglichst präzise Aussage über den Krankheitsverlauf treffen zu können, bedarf es einer ausführlichen und genauen Diagnostik. Funktionseinschränkungen, elektrophysiologische Dysfunktionen und die Verteilung der Hypertrophie können Grundlagen einer Prognose eines plötzlichen

Herztodes oder des Fortschreitens der Krankheit liefern (Moon et al., 2004; Pennell et al., 2004). Um die Diagnose einer HCM stellen zu können, bedarf es der Erfassung von Dimensionen, Masse und Funktion bestehend aus EDV, ESV, SV, EF, myokardialer Masse und LV- Wanddicke. Es müssen zudem Hypertrophien und Funktionseinschränkungen der einzelnen Segmente bestimmt werden. Die Diagnose einer HCM wird bei dem Vorhandensein einer LVOT Obstruktion in Ruhe, einem „systolic anterior motion“ (SAM) Phänomen und einer Fibrose gestellt. Zusätzlich sind eine lokalisierte Hypertrophie, eine reduzierte Kontraktilität der hypertrophierten Areale und das Vorhandensein von LGE Hinweise auf eine bestehende HCM (Eitel et al., 2014). Die CMR bietet neben den funktionellen Untersuchungsmöglichkeiten im Vergleich zu konventionellen diagnostischen Mitteln wie der Echokardiographie eine deutlich genauere und dreidimensionale Methode der Darstellung von Herzspitze und Myokard. Zudem besteht die Möglichkeit der Zuhilfenahme von „late Gadolinium enhancement“ beispielsweise um fibrosierte Areale oder einen Morbus Fabry zu identifizieren (Pennell et al., 2004). Dies gewinnt im Rahmen der Diagnostik einer HCM von besonderer Bedeutung, da eine Fibrosierung und das daraus resultierende Ausmaß der LGE mit dem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes und eines Herzversagens mit linksventrikulärer Dilatation einhergeht (Adabag et al., 2008; Moon et al., 2003).

2.3.7 Familienscreening

Die HCM ist eine genetisch vererbte Erkrankung, bei deren Entstehung jedoch eine große Anzahl verschiedener Genmutationen an über 27 verschiedenen Genen beteiligt ist. Von diesen Mutationen und den betroffenen Proteinen wie die schwere Kette des Beta-Myosins, das Myosinbindungsprotein C und das Troponin T sind bis heute erst 60% vollständig identifiziert worden (Moon et al., 2005; Prinz et al., 2011). Auch die Ausprägung der Erkrankung kann individuell unterschiedlich verlaufen. Ein blander Verlauf in der Kindheit und im Jugendalter ist kein prognostischer Faktor für den Verlauf der Erkrankung. Eine bei Diagnosestellung häufig bereits bestehende Störung der enddiastolischen Funktion bleibt klinisch oftmals noch unbemerkt. Bei Patienten mit plötzlichem Herztod und einer HCM findet sich zu 25% eine positive Familienanamnese häufig ohne vorausgegangene Symptomatik (Prinz et al., 2011). Das seit vielen Jahren durchgeführte Screening von Familienangehörigen bestehend

aus einer klinische Untersuchung, EKG und transthorakaler Echokardiographie wird ab dem 12. Lebensjahr bei phänotypisch Gesunden wie bereits Erkrankten durchgeführt. Die regelmäßigen Untersuchungen sollten in einem Abstand von einem bis eineinhalb Jahren erfolgen. In kleineren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die CMR gegenüber einer konventionellen Untersuchung mittels Echokardiographie in Bezug auf die Erfassung einer pathologischen Wandverdickung bei klinisch gesunden Familienmitgliedern im Vorteil ist (Germans et al., 2006; Moon et al., 2005).

2.3.8 Therapie

Aufgrund des deutlich erhöhten Risikos der Patienten mit HCM, einen plötzlichen Herztod zu erleiden ist neben einer zuverlässig durchgeführten Risikostratifizierung eine Anpassung des Lebensstils und eine Therapie möglicher Symptome notwendig. Zu den erwiesenen Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod zählen ein überlebter Herzstillstand, pathologischer Blutdruck im Belastungs- EKG < 40. Lebensjahr, Synkopen unklarer Ursache, intermittierende ventrikuläre Tachykardien im Langzeit-EKG, plötzlicher Herztod in der Familienanamnese, linksventrikuläre Hypertrophien $\geq 30\text{mm}$ (McKenna and Behr, 2002). Den Patienten wird ein Ausdauertraining im aeroben Bereich, sowie eine Abstinenz toxischer Stoffe wie Nikotin und Alkohol nahegelegt. Ein Verzicht der Teilnahme an Wettkämpfen und leistungssportlichen Betätigungen wird empfohlen (Prinz et al., 2011). Die Therapie der Erkrankung richtet sich nach deren Ausprägung und Varianz (HNCM oder HOCM) (Wigle et al., 1995). Es liegen keine großen randomisierten Studien zur Behandlung von Patienten ohne Symptomatik vor, die eine Leitlinie für eine medikamentöse Therapie darstellen können. Auch die Notwendigkeit einer Therapie mittels Medikamenten ist nicht belegt. In einer Übersichtsarbeit über die Diagnostik und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie empfehlen C. Prinz et al. (Prinz et al., 2011) aus pathophysiologischer Sicht eine medikamentöse Einstellung der Patienten mit Betablockern. Um das myokardiale Wachstum zu verlangsamen wird der Senkung einer eventuellen koexistenten arteriellen Hypertonie eine besondere Bedeutung zugesprochen (Musat and Sherrid, 2006).

Bei der Therapie von Patienten mit Symptomen muss eine Unterscheidung bezüglich der Form der Erkrankung (HNCM und HOCM) erfolgen. Im Jahr 2003 erstellte eine internationale Expertenkommission um BJ Maron einen praktischen Leitfaden mit

aktuell noch bestehender Gültigkeit zusammen (Maron et al., 2003b; Prinz et al., 2011).

Die Behandlung der HNCM erfolgt symptomatisch. Bei Zeichen kardialer Stauung wie verminderter Abfluss der Lungenvenen, ein pulmonal-venösen Rückstau und Dilatation sowie Linksherzinsuffizienz oder eine koexistente Hypertonie, wird eine Behandlung mittels Diuretika und ACE-Hemmern bzw. AT-Rezeptorantagonisten unter regelmäßigen Kontrollen empfohlen. Die häufig schon bei Diagnosestellung bekannte diastolische Dysfunktion und resultierende Frequenzstörungen müssen mittels negativ inotropen Medikamenten wie Beta-Blockern oder Kalziumantagonisten (Verapamiltyp) reguliert werden (Prinz et al., 2011). In zwei Studien mit Tierexperimenten an Mäusen und Ratten von DS Lim (Lim et al., 2001) und R Patel (Patel et al., 2001) konnte ein positiver Langzeiteffekt von AT-Rezeptorantagonisten, Statinen oder Spironolacton auf eine gehemmte Entwicklung der Fibrose gezeigt werden. Ein besonderes Risiko für kardioembolische Ereignisse stellt das Vorhofflimmern dar. Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern sollten eine Antikoagulation in Kombination mit Amiodaron erhalten. Hierdurch kann das Risiko für ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern, nicht jedoch für einen plötzlichen Herztod gesenkt werden (Maron et al., 2000; Olivotto et al., 2001).

Da ein erhebliches Risiko für die progrediente Entwicklung der Obstruktion bei Patienten mit HOCM besteht, wenn diese Nitrate, ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten vom Nifedipintyp erhalten, sind vor- oder nachlastsenkende Substanzen bei Patienten mit HOCM auch bei koexistenter arterieller Hypertonie obligat. Zur Behandlung der Hypertonie empfiehlt sich in diesen Fälle eine Gabe von Diuretika oder zentralen Alphablockern. Auch positiv inotrope Substanzen wie Digitalis und Sympathomimetika sollten bei Patienten mit HOCM keine Verwendung finden (Prinz et al., 2011; Thompson et al., 1980). Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp sind ebenso wie bei der nicht-obstruktiven HCM als Ausweichpräparat bei einer Unverträglichkeit oder geringen Wirkung von Betablockern anzuwenden, sollten jedoch bei einer möglichen Entwicklung oder Verstärkung der Obstruktion streng kontrolliert werden (Prinz et al., 2011). In einer Studie von Kajimoto et al. konnte unter Propanolol eine Reduktion des Obstruktionsgradienten von 19%, unter einer Therapie mit Verapamil von 9,9% und unter dem im angloamerikanischen Raum meist verwendeten Disopyramid von 58,6% erreicht werden (Kajimoto et al.,

2010; Pollick et al., 1988). Eine Therapie mit Disopyramid erfordert jedoch eine Kombination mit einem Betablocker, da bei einer Einzeltherapie eine Reihe möglicher Nebenwirkungen auftreten kann (Pollick et al., 1988).

Ein chirurgischer Ansatz der Therapie besteht in der Reduktion der myokardialen Masse im Bereich des Septums und somit in der Reduktion der Obstruktion. Bereits in den frühen 1960er Jahren erfolgten hier erste Ansätze einer operativen Therapie. Die erste Operation erfolgte 1958 in Cleveland, USA. Bis heute haben sich zwei interventionelle Verfahren etabliert: TASH (transkoronare Ablation der Septumhypertrophie) und TSM (transaortale subvalvuläre Myektomie) nach Morrow (Morrow et al., 1964).

Die interventionelle Therapie der HOCM gewann in den 1980er Jahren an Bedeutung (Rigopoulos and Seggewiss, 2011). Come und Riley beschrieben 1982 erstmals die Beobachtung, dass sich nach dem Verschluss des Ramus interventrikularis anterior (RIVA) im Rahmen eines Myokardinfarktes bei Patienten mit HOCM, das Ausmaß der Obstruktion reduzierte (Come and Riley, 1982). Hierauf erfolgten multiple experimentelle Versuche künstlich herbeigeführter koronararterieller Verschlüsse septaler hypertrophierter Versorgungsgebiete, die in einigen Fällen zu einer Reduktion des Obstruktionsgradienten führten (Faber et al., 2000; Kuhn et al., 1997; Seggewiss, 2000; Sigwart, 1995). Zunächst erfolgte ein Verschluss mittels PTCA- Ballon, später wurde von einer Gruppe Forscher um Sigwart eine alkoholische Injektion mit 96%- igem Ethylalkohol in einen Septalast durchgeführt (Sigwart, 1995). Die Injektion mit Ethylalkohol bewirkt eine Art Lähmung des betroffenen Myokardanteils und führt über einen Zeitraum von ungefähr einem Jahr zu einer Reduktion der myokardialen Masse. Diese Methode wurde kurze Zeit später mit einer Kontrastmitteldarstellung zur exakten Lokalisation des hypertrophierten Areals kombiniert und optimiert, woraus die percutane transluminale septale Myokard-Ablation entstanden ist (Prinz et al., 2011). In einer Langzeitstudie konnte Seggewiss und Kollegen zeigen, dass es bei dem Großteil der Patienten der Ausflussbahngradient über einige Jahre hinweg vollständig normalisiert (Seggewiss et al., 2007).

Eine weitere und sehr häufige Methode zur interventionellen Therapie der HOCM stellt die bereits erwähnt TSM dar. Bei dieser Methode wird zunächst das Herbeiführen eines Herzstillstandes mittels kardioplegischer Lösung erzielt. Über einen transaortalen Zugang gelangt man an das hypertrophe Ventrikelseptum. Der

nun zwischen zwei Inzisionen entstandene ca. 2cm breite Keil wird anschließend entfernt (Morrow et al., 1964). Auch durch diese Methode lassen sich Ausflussbahngradient und Symptome der Herzinsuffizienz reduzieren bzw. normalisieren (Maron, 2007; Maron et al., 2003b).

Die Indikation für eine operative Therapie basiert auf klinischen Kriterien wie einem Ruhegradienten von $> 50\text{mmHG}$ unter konservativ ausgeschöpfter Therapie sowie mindestens eine NYHA Klasse III (Maron et al., 2003b; Wigle et al., 1995).

Als weitere Therapieform steht die Implantation eines Schrittmachers zur Verfügung. Diese Methode hat jedoch zunehmend an Bedeutung verloren. Eine Senkung des plötzlichen Herztodes kann nicht signifikant erreicht werden (Maron et al., 2003b).

2.3.9 Prognose der HCM

Ein großer Anteil der Patienten mit HCM weist keinerlei oder nur eine sehr geringe Symptomatik auf. Die Klinik symptomatischer Patienten erstreckt sich von der Leitsymptomatik einer belastungsabhängigen Dyspnoe über Angina pectoris, Schwindel, (Prä-) Synkopen bis zu einer therapieresistenten Herzinsuffizienz. Einen progredienten Verlauf weisen ca. 25% der Patienten mit HCM auf. Bei jungen Patienten ist häufig das erste Anzeichen der HCM bzw. HOCM der plötzliche Herztod (Scheffold et al., 2005). Die Ursache für den plötzlichen Herztod ist variabel, jedoch zeigt sich eine familiäre Häufung (Spirito et al., 2000). 2003 beschrieben Maron und Kollegen eine Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Erwachsenen und Kindern mit HCM von 0,5- 1,5% (Maron et al., 2003a), wobei Patienten, die eine Obstruktion aufweisen, ein zweifach erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod gegenüber Patienten ohne erhöhten Ausflussgradienten haben (Autore et al., 2005). Bei Leistungssportlern mit HCM steigt das Risiko für einen plötzlichen Herztod, weshalb kurze große Anstrengungen vermieden werden sollten. Der plötzliche Herztod stellt, wie Maron et al. 2016 zeigen konnte, insbesondere bei Männern afroamerikanischer Herkunft sowie anderen Minderheiten ein häufig unterschätztes Risiko dar (Maron, 1996; Maron et al., 2016). Eine weitere Komplikation ist zudem das mögliche Vorhofflimmern, das zur Vermeidung von Spätfolgen medikamentös behandelt werden muss (Maron, 1997).

Erwachsene Patienten mit HCM, die keinerlei Therapie erhalten haben, weisen eine jährliche Todesrate von ca. 1% auf (Cannan et al., 1995).

2.4 Diastolisch-systolische Auslenkungsstrecke des Mitralklappenanulus (MAPSE)

Die diastolisch-systolische Auslenkungsstrecke des Mitralklappenanulus (MAPSE) kann einfach mittels Echokardiographie bemessen werden und korreliert mit der longitudinalen ventrikulären systolischen Funktion, den Parametern der diastolischen Funktion (z.B. frühe diastolische Füllung/ frühe diastolische mitrale Anulus-Fließgeschwindigkeit $[E/E']$ und Zunahme der mitralen Fließgeschwindigkeit) ebenso wie die linksventrikuläre Windung und Torsion (Wenzelburger et al., 2011). Die MAPSE kann entweder am lateralen (Koestenberger et al., 2012; Koestenberger et al., 2013) oder septalen (Brienza et al., 2012) Rand des Anulus bestimmt werden oder als Mittelwert der Messungen an lateralem oder septalen Rand des Anulus berechnet werden (Wenzelburger et al., 2011). Im klinischen Alltag wird die MAPSE üblicherweise echokardiographisch auf der Seite des lateralen Anulus gemessen. In der gegenwärtigen Literatur besteht aktuell keine Einigkeit darüber, von welcher Seite die MAPSE gemessen werden sollte, um die akkuratesten Ergebnisse zu erlangen (Brienza et al., 2012; Koestenberger et al., 2012; Wenzelburger et al., 2011).

2.5 Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Studie war es, Referenzwerte anhand gesunder Kontrollpersonen für die Messung der MAPSE am septalen Mitralklappenring (septale MAPSE) und dem lateralen Mitralklappenring (laterale MAPSE) sowie den Mittelwert der beiden Messungen (durchschnittliche MAPSE) mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) zu ermitteln und mit den Werten von Patienten mit HCM zu vergleichen. Darüber hinaus war es Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, in wie weit die MAPSE mit dem Ausmaß der myokardialen Fibrose, die MR-tomographisch mittels der späten Kontrastmittelanreicherung (LGE) bestimmt wurde, korreliert.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie umfasst ein Patientenkollektiv von 103 Patienten, die an HCM erkrankt sind und in der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, zwischen Januar 2004 und Dezember 2012 eine kardiologische CMR- Untersuchung mit später Kontrastmittelanreicherung (LGE- CMR) erhielten. Des Weiteren wurden 50 gesunde, nach Alter und Geschlecht gematchte, Probanden ebenfalls in die Studie mit eingeschlossen. Bei den gesunden Probanden wurde eine CMR- Bildgebung mit identischen Protokollen, jedoch ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt. Eine Zustimmung für die CMR- Protokolle wurde von allen Teilnehmern eingeholt und die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission (Medizinische Ethikkommission II, medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg) genehmigt. Zudem entspricht die Arbeit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

15 Patienten der insgesamt 103 HCM- Patienten wurden von der Studie aufgrund von unvollständigen klinischen Daten, unzureichender CMR- Datensätze (n=10) oder einer qualitativ nicht ausreichenden Bildqualität (n=2 aufgrund von Tachyarrhythmien, n=3 aufgrund Darstellungsschwierigkeiten des 4-Kammer-Blicks) ausgeschlossen, sodass eine Gesamtzahl von 88 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Hierunter befanden sich 58 Männer und 30 Frauen. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer mit HCM betrug 56 ± 13 Jahre. Des Weiteren wurde das Patientenkollektiv in Patienten mit HOCM (n=37) und Patienten mit HNCM (n= 51) unterteilt.

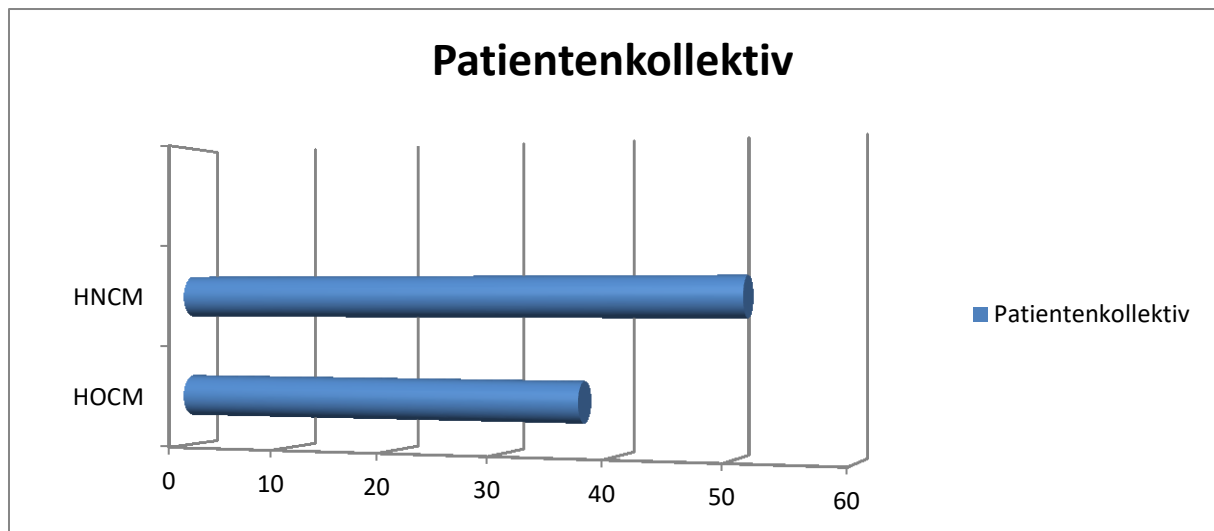


Abbildung 8: Patientenkollektiv HNCM und HOCM

Bei allen Patienten wurde die Diagnose einer HCM auf konventionellen Kriterien basierend gestellt. Als Diagnosekriterium galt eine linksventrikuläre Hypertrophie $\geq 15\text{mm}$ in der zwei-dimensionalen Echokardiographie ohne Hinweis auf andere Erkrankungen die ursächlich für eine Hypertrophie sein können. Bei Studienbeginn wurde bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Echokardiographie, eine linksventrikulären Koronarangiographie, ein 24h- Langzeit- EKG und eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie durchgeführt. Der Großteil der Patienten erhielt alle sechs Monate ein Follow- Up. Dies bestand aus einem EKG, einer Echokardiographie und einem 24h- Langzeit- EKG. Die Diagnose einer HNCM wurde gestellt, wenn die Patienten einen Blutdruckgradienten von $\leq 30\text{mmHG}$ in Ruhe oder nach einer Provokation aufwiesen. Hingegen erhielten Patienten mit einem Blutdruckgradienten von $> 30\text{mmHG}$ in Ruhe oder nach einer Provokation die Diagnose einer HOCM.

Die Kontrollgruppe von 50 gesunden Probanden wurde bezüglich Alter und Geschlecht mit der Gruppe der an HCM erkrankten Patienten gematched und hatte folgende Kriterien zu erfüllen:

- normale physische Verfassung
- normwertiger Blutdruck ($< 130\text{mmHg}$ und $< 85\text{mmHg}$)
- unauffälliges EKG

- keine Angina pectoris - Symptome in der Vorgeschichte
- keine Dyspnoe in der Vorgeschichte
- keinen Diabetes mellitus
- keine Hyperlipidämie
- ein Normalbefund in der 2D- Echokardiographie mit Doppleruntersuchung.

Eine medikamentöse Therapie wurde bei keinem Probanden der gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung durchgeführt. Zu den Ausschlusskriterien für die gesunde Kontrollgruppe zählten Zeichen oder Symptome von Herzerkrankungen, eine arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus oder die Ausübung von Leistungssport.

3.2 CMR– Bildgebung

Alle Studien wurden mittels eines 1,5- Tesla-Magnetresonanztomographen (Magnetom Avanto und Sonata, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Für die Aufnahmen wurde eine 4- Kanal „Phased- Array Körperspule“ verwendet. Vorteile dieser Spule sind ein großes Gesichtsfeld („Field of View“) sowie eine deutliche Verkürzung der nötigen Messzeit bei einem guten Signal- Rausch- Verhältnis. Die Bilder wurden unter Atemanhaltetechnik bei leichter Expiration aufgenommen. Zur Planung der doppelt- obliquen Längs- und Kurzachsenschnitte wurden Übersichtsaufnahmen (koronare, sagittale und axiale Schnitte) angefertigt.

Um die funktionellen Parameter auswerten zu können, wurden EKG- getriggerte Bilder mittels segmentierter „steady state free precession (trueFISP)“ Sequenz aufgenommen.

Typische Scan- Parameter waren: 8mm Schnittdicke mit 2mm Interschichtabstand, zeitliche Auflösung 35ms, Wiederholungszeit 3,2ms, Echo- Zeit 1,2ms, Phasenwinkel 60 Grad und eine typische, in der Ebene befindliche räumliche Auflösung von $1,4 \times 1,8 \text{ mm}^2$. Nach Erstellung der Standardaufnahmen von 4-,3- und 2- Kammerblick wurden 9- 12 Kurzachsenbilder zur Abdeckung des linken und rechten Ventrikel angefertigt. Die LGE- Bilder wurden 10- 15 Minuten nach der intravenösen Gabe von

0,2mmol x kg⁻¹ Gadolinium- DTPA (Dotarem, Guerbet, Roissy CdG Cedex, Frankreich) unter Verwendung einer inversion recovery turbo Fast Low Angle Shot (FLASH) Sequenz mit einer 6mm Schnittdicke enddiastolisch in der gleichen Position wie die Längs- und Kurzachsenschnitte aufgenommen (Maron, 2012). Die Inversionszeit (TI) bei der eine komplette Nullung des normalen Myokards erreicht werden konnte, wurde bei jedem Patienten optimiert und lag normalerweise zwischen 250 und 300ms. Die gesamte Aufnahmezeit betrug durchschnittlich 40 Minuten.

3.3 Linksatriale und Linksventrikuläre Bildanalyse mittels CMR

Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen, das LV- endsystolische Volumen, das LV- Schlagvolumen, die LV- Ejektionsfraktion und die LV- myokardiale-Masse wurden off- line anhand der Kurzachsen- CINE- Aufnahmen unter Verwendung einer kommerziell erhältlichen Software (Argus, Siemens, Erlangen, Germany) bestimmt. Zusätzlich zur Volumetrie wurden eindimensionale Messungen des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD), der Hinterwanddicke und der maximalen interventrikulären Septumwanddicke auf den enddiastolischen Bildern durchgeführt. Das linksatriale Volumen wurde in der Endsystole anhand der biplanen Flächen- Längen- Methode auf den 4- und 2- Kammerlängsachsenschnitten bestimmt (Sievers et al., 2004). Der Quotient aus LV- Masse und enddiastolischem Volumen (LV- EDV) wurde als LV- Remodelling Index (LVRI) bestimmt (De Castro et al., 2007).

Zur Bestimmung der MAPSE wurden, vergleichbar mit der Echokardiographie, zwei separate Referenzlinien in der Diastole und in der Systole vom basalen septalen Mitralklappenansatz (septale MAPSE) bzw. dem basalen lateralen Mitralklappenansatz (laterale MAPSE) zu einem Referenzpunkt an der linken Brustwand gezogen. Der außerhalb der linken Ventrikelspitze liegende Punkt wurde als Fixpunkt in Verlängerung der linken Ventrikelspitze gewählt. Dieser verblieb unverändert sowohl in der Diastole als auch in der Systole. Die durchschnittliche MAPSE wurde berechnet als Mittelwert aus septaler und lateraler MAPSE.

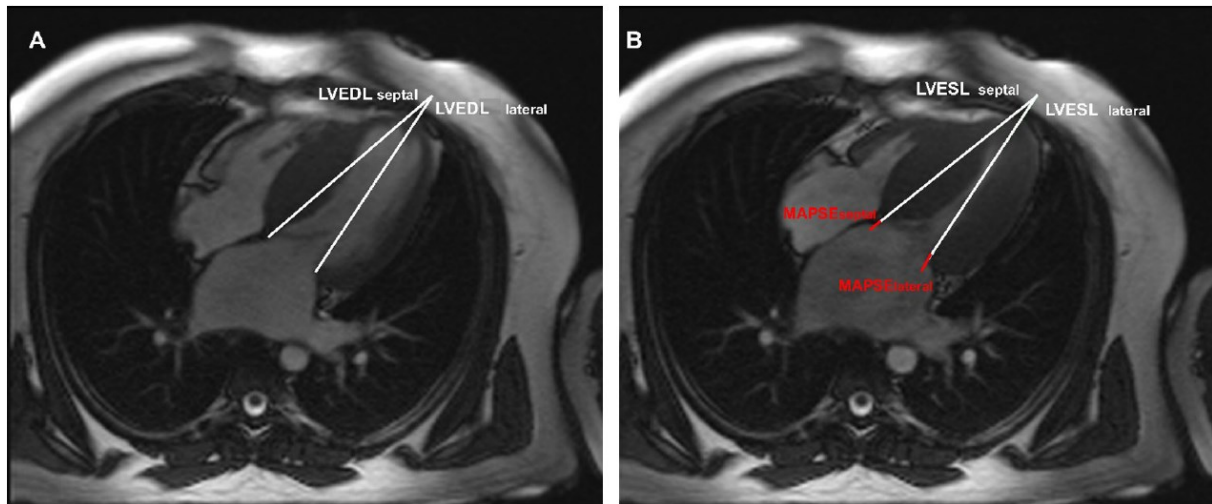


Abbildung 9 A+B (Doesch et al., 2015): Bestimmung der Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) mittels kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) im vier Kammerblick in der (A) Diastole sowie (B) Systole. Die septale und laterale MAPSE (hier in rot dargestellt) bezeichnen den Ausdehnungsunterschied des septalen oder lateralen linken Ventrikels in der Diastole (LVEDL septal/LVEDL lateral) (A) und den Ausdehnungsunterschied des septalen oder lateralen linken Ventrikels in der Systole (LVESL septal or LVESL lateral) (B).

Der Grad der LGE wurde bildlich anhand des 17- Segment Modells und später anhand einer Kontrastmittelanreicherung quantifiziert (Cerqueira et al., 2002).

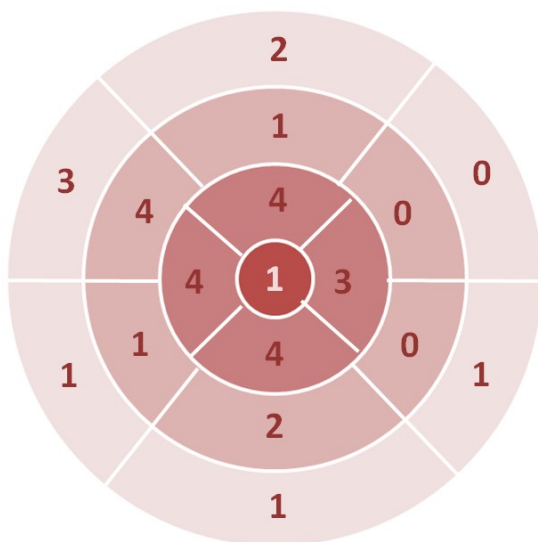
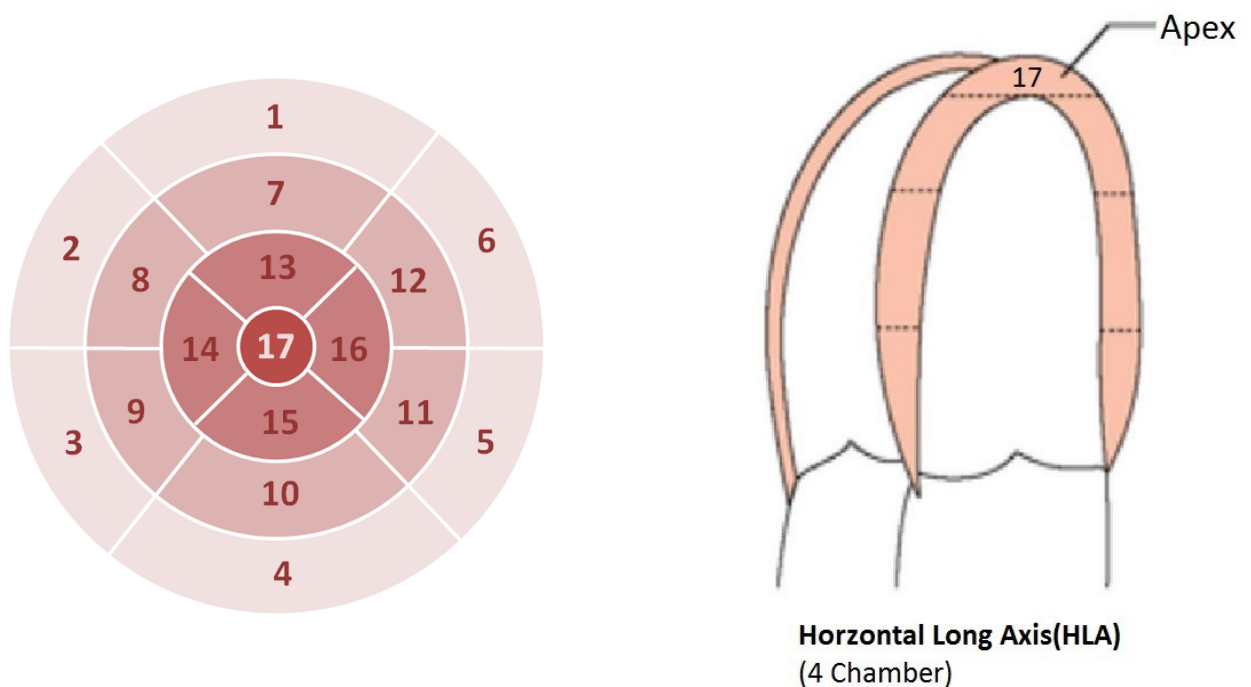


Abbildung 10 frei nach Cerqueira (Cerqueira et al., 2002):

Bildliche Abschätzung des Ausmaßes an LGE – objektiverbarer Score mittels Addition der Punktzahlen fibrosierter Einzelsegmente

Nach einem Entwurf der American Heart Association unterteilt sich der linke Ventrikel anhand des Verlaufs der Koronararterien in 17 Segmente, die den Kurzachsenschnitten zugewiesen werden können. Je sechs dieser Segmente beschreiben die basalen und mitventrikulären Abschnitte, vier Segmente entsprechen den apikalen Bereichen und das 17. Segment stellt die tatsächliche Spitze dar und wurde auf einem Längsachsenschnitt bestimmt. Eine weitere Unterteilung ist in Bezug auf die räumliche Lage (anterior, inferior und lateral) und Versorgung durch die jeweiligen Koronararterien möglich. Hier entsprechen die Segmente 1, 7, 13 und 17 dem anterioren Abschnitt, die Segmente 2, 3, 8, 9, 14 und 17 dem septalen Abschnitt, die Segmente 4, 10, 15 und 17 der posterioren Region sowie dem lateralen Abschnitt die Segmente 5, 6, 11, 12, 16 und 17 (Cerqueira et al., 2002; Papavassiliu et al., 2007) (Abbildung 11).



- | | | |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. basal anterior | 7. mid anterior | 13. apical anterior |
| 2. basal anteroseptal | 8. mid anteroseptal | 14. apical septal |
| 3. basal inferoseptal | 9. mid inferoseptal | 15. apical inferior |
| 4. basal inferior | 10. mid inferior | 16. apical lateral |
| 5. basal inferolateral | 11. mid inferolateral | 17. apex |
| 6. basal anterolateral | 12. mid anterolateral | |

Abbildung 11 frei nach Cerqueira (Cerqueira et al., 2002): 17- Segment Standardmodell des linken Ventrikel mit 4- Kammerblick

Jedes Segment wurde anhand der Aufnahmen in Bezug auf die maximale Ausdehnung des LGE innerhalb der myokardialen Wand (transmurale Ausbreitung des Hyperenhancements- LGE) beurteilt. Hierzu wurde das folgende durch Papavassiliu et al. beschriebene Schema verwendet:

0= 0%, 1= 1%-25%, 2= 26%-50%, 3= 51%- 75%, 4= 76%- 100% (Papavassiliu et al., 2007). Die Ausdehnung des lateralen und septalen LGE wurde dann als ein prozentualer Anteil der LV- Masse bei maximal zu erreichendem Summationswert der Segmentanteile von je 24 (bei je 6 Segmenten á maximal 4 Punkten) dargestellt, um einen Vergleich der LGE- Last zwischen Patienten mit unterschiedlicher linksventrikulärer Masse zu ermöglichen.

Die linksventrikulären und linksatrialen Parameter, MAPSE; TAPSE und die Ausdehnung der LGE wurden von einem Beobachter gemessen, der keinerlei Zugang zu den klinischen Patientendaten hatte.

3.4 Echokardiographie

Bei 20 zufällig ausgewählten Patienten wurde eine retrospektive Analyse der transthorakalen Echokardiogramme durchgeführt. Diese wurden zur klinischen Diagnostik zum Zeitpunkt der CMR- Untersuchung mit einem kommerziellen, verfügbaren Ultraschallgerät (Vivid 7 oder Vivid i, GE Ultrasound, Horten, Norwegen mittels 2.5 MHz phased-array transducer) erhoben. Zusätzlich wurden diese Untersuchungen mittels transthorakaler Echokardiographie bei den ersten 20 Personen der gesunden Kontrollgruppe mit dem gleichen Ultraschallgerät erhoben. So wurden standardisierte Aufnahmen am Ende der Expirationsphase erhoben. Hierfür wurde eine M- Mode Echokardiographie durch den Mitralklappenanulus (vom apikalen 4- Kammer- Blick sowohl zu dem medial, als auch zu dem lateralen Anulus) durchgeführt. Die M- Linie wurde durch den medialen und lateralen Anulus gelegt. Zur besseren Darstellung der Anulusausdehnung wurde die Blut-Gewebe-Grenze mit einbezogen. Die end- diastolische Position des Anulus, gemessen zum Zeitpunkt der Spitze des QRS- Komplexes, markierte einen Bewegungsablauf. Als Spitze des QRS- Komplexes wurde der Zeitpunkt der maximalen systolischen Ausdehnung definiert. Das erhobende Bildmaterial wurde digital gespeichert, verarbeitet und offline analysiert durch einen einzelnen Befunderheber. Bezüglich der erhobenen

CMR- Daten wurden die Aufnahmen verblindet. Zur Auswertung der Daten wurde das Programm EchoPAC von GE Ultrasound verwendet.

3.5 Follow- up Datenerhebung und Endpunkt- Bestimmung der Studie

Ein Langzeit- follow- up wurde retrospektiv anhand einer telefonischen Kontaktaufnahme erhoben. Die anamnestisch erhobenen Befunde und Ereignisse wurden durch Sichtung der Krankenakten unseres elektronischen Informationssystems der Klinik oder durch Kontaktaufnahme zu Hausärzten, behandelnden Kardiologen oder anderen Krankenhäusern überprüft und ausgewertet. Der auswertenden Person blieben dank eines standardisierten Fragebogens die Ergebnisse der CMR- Untersuchungen und die anderen erhobenen Daten verborgen. Als schwere kardiale Komplikationen (MACE– major adverse cardiac events) wurden kardialer Herztod, Herztransplantation oder eine signifikante ventrikuläre Tachyarrhythmie eingestuft. Todesfälle, die sich außerhalb eines Krankenhauses ereigneten und bei denen keine Obduktion durchgeführt wurde, sowie Fälle von plötzlichem unerwartetem Tod wurden als kardialer Herztod eingestuft. Im Fall eines Schlaganfalls erfolgte eine Kategorisierung als neurologische Beeinträchtigung und Behinderung auf Grund einer über 24 Stunden bestehenden Gefäßerkrankung. Patienten bei denen sich sowohl ein Schlaganfall als auch eine schwere kardiale Komplikation (MACE) ereigneten, wurden in die Gruppe der Patienten mit MACE eingeschlossen.

3.6 Statistische Analyse

Alle Daten wurden in Form eines Durchschnittswerts \pm Standardabweichung dargestellt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD), die septale Wanddicke (SWT), die posteriore Wanddicke (PWT), LA Volumen, septale, laterale und durchschnittliche MAPSE, sowie die TAPSE wurden zwischen Patienten mit HCM und der gesunden Kontrollgruppe mittels eines ungepaarten, zweiseitigen t- Tests verglichen.

Um die septale, laterale und durchschnittliche MAPSE mit dem linksatrialen Volumen, der SWT, der auf die Body surface area indexierte linksventrikulären Masse, dem LVRI und dem prozentualen Ausmaß des LGE in Beziehung zu setzen, wurde die Pearson Korrelation eingesetzt.

Die Übereinstimmung der MAPSE- Messungen mittels CMR- Aufnahmen der gesunden Kontrollgruppe wurde anhand der Bland Altman- Analyse bewertet (Bland and Altman, 1986).

Die Mess- Abweichungen zwischen den einzelnen Personen, die die Messungen durchführten, sowie die Abweichungen innerhalb der Untersuchungen durch die gleiche Person wurden bewertet und definiert durch die mittlere Differenz zwischen zwei Messungen ($d = \text{Bias}$), die Standardabweichung (SD) der Differenzen, die vereinbarten Grenzwerte ($d \pm 1,96 \times \text{SD}$) und den Variationskoeffizienzen ($\text{CV} = 2 \times \text{SD}$) (Bland and Altman, 1986).

Für die Bemessung der septalen, lateralen und durchschnittlichen MAPSE mittels transthorakaler Echokardiographie oder CMR, wurde zur Plausibilitätsprüfung innerhalb der Studie der Lin's concordance correlation coefficient (CCC) anhand 20 randomisiert ausgewählten Personen einer gesunden Kontrollgruppe und 20 randomisiert ausgewählten Patienten mit HCM durchgeführt. Ein CCC- Wert von 1 beschreibt eine maximale Übereinstimmung beider Methoden; ein Wert $< 0,5$ beschreibt hingegen eine geringe Übereinstimmung; ein Wert zwischen 0,5 und 0,7 beschreibt eine mäßige Übereinstimmung; ein Wert $> 0,7$ beschreibt eine gute bis exzellente Übereinstimmung der Methoden. Alle Ergebnisse sind statistisch signifikant wenn $P > 0,05$. Die Analysen wurden durchgeführt mittels Statistical 1 Package for Social Sciences (SPSS for Windows 14.0, Chicago, IL, USA).

4 ERGEBNISSE

4.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs und Baseline Patientencharakteristika

In die Studie wurden zunächst 103 Patienten mit HCM aufgenommen. 15 Patienten wurden auf Grund unzureichender klinischer oder bildgebender (CMR) Datensätze (n=10) sowie unzureichender Bildqualität der Daten (n=2 auf Grund Tachyarrhythmie, n=3 auf Grund schwieriger Winkelbemessung zur Planung des 4- Kammer- Blicks) ausgeschlossen, so dass 88 Patientin letztendlich Einschluss in die Studie fanden. In Tabelle 1 sind die erhobenen demographischen Daten und die Baseline Patientencharakteristika dargestellt. Als Kontrollgruppe dienen 50 gesunde Personen, die hinsichtlich Alter und Geschlecht gematched wurden.

4.2 Ergebnisse der CMR Charakteristika der Patienten mit HCM

Tabelle 2 stellt die CMR Charakteristika der Patienten mit HCM sowie der gesunden Kontrollgruppe dar.

4.2.1 Septale, laterale und durchschnittliche MAPSE

Innerhalb der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich eine vergleichbare septale und laterale MAPSE ($1,28 \pm 0,38\text{cm}$ vs. $1,38 \pm 0,40\text{cm}$; $P = 0,3$).

Normalwerte für die septale, laterale und durchschnittliche MAPSE lagen ca. bei $0,9 - 2,5\text{cm}$ (Tabelle 2). Die mittels CMR erhobenen Messwerte für MAPSE wiesen in der Gruppe der 50 gesunden Personen eine hervorragende Reproduzierbarkeit auf. Die Mess- Abweichungen zwischen den unterschiedlichen Personen, die die Messungen durchführten, sowie die Abweichungen von Untersuchungen durch die gleiche Person, war gering, wie am geringen Bias (d) und einem kleinen Variationskoeffizienzen (CV) zu sehen ist (Tabelle 3).

Vergleichbare MAPSE- Werte, die mittels Echokardiographie und CMR erhoben wurden, zeigten sich bei der Subgruppen- Analyse der 20 gesunden

Kontrollpersonen und 20 Personen mit HCM (Tabelle 5). Wie der hohe CCC Score (0,94– 0,99) belegt, weist die Datenerhebung mittels Echokardiographie und CMR eine herausragende Datensicherheit innerhalb der Studie für die Berechnung von septaler und lateraler MAPSE der gesunden Kontrollgruppe sowie der Patienten mit HCM auf (Abbildung 12).

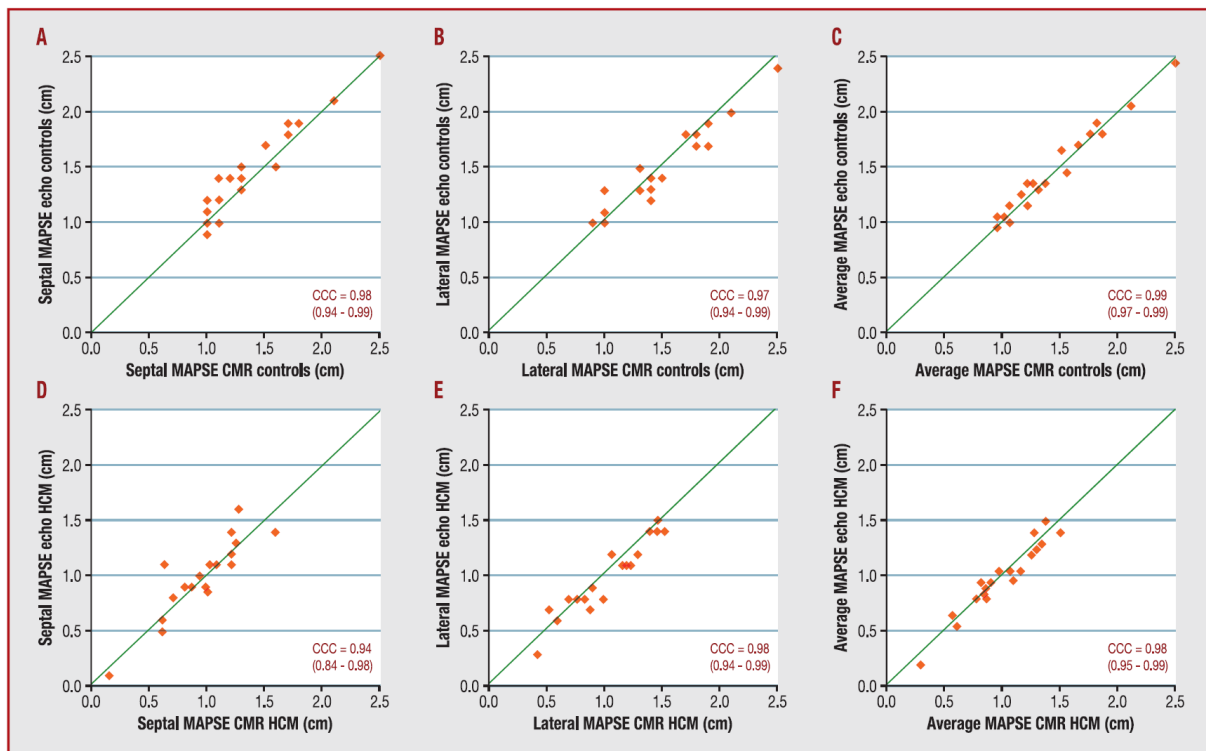


Abbildung 12 (Doesch et al., 2015): Studien - Abgleich der MAPSE - Messungen: Scatterplots von (A, D) septalen, (B, E) lateralen und (C, F) durchschnittlichen MAPSE-Messungen von (A-C) 20 gesunden Kontrollpersonen und (D- F) 20 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) unter Verwendung von Echokardiographie oder kardiovaskulärer Magnetresonanz (CMR). Darstellung mittels 45° Konjunkturlinien und Links Konkordanzkorrelationskoeffizienten (CCCs) und 95% Konfidenzintervallen (CIs).

Bei den Patienten mit HCM war die septale, laterale und durchschnittliche MAPSE im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant reduziert (Tabelle 2). Außerdem war die septale MAPSE in der gesamten Studienpopulation von 88 Patienten mit HCM verglichen mit der lateralen MAPSE ($P = 0,01$) signifikant verringert.

Dahingegen gab es in der Gesamtheit der Patienten mit HCM eine mäßige inverse Korrelation zwischen LGE und septaler MAPSE ($r = 0,34$; $P = 0,0015$), durchschnittlicher MAPSE ($r = 0,35$; $P = 0,001$) und lateraler MAPSE ($r = 0,34$; $P =$

0,0015). Vergleicht man das LGE der septalen und lateralen myokardialen Segmente zeigt sich ein signifikant erhöhtes septales LGE ($15 \pm 18\%$ vs. $6 \pm 10\%$; $P = 0,0001$). Ein signifikant erhöhter septaler LGE ($15 \pm 18\%$) war assoziiert mit einer signifikant reduzierten septalen MAPSE ($0,93 \pm 0,33\text{cm}$). Vergleicht man das septale LGE mit der septalen MAPSE wird eine schwache lineare Beziehung deutlich ($r = 0,21$; $P = 0,06$). Im Gegensatz hierzu führt das niedrigere LGE der lateralen myokardialen Segmente ($6 \pm 10\%$) zu einer noch schwächeren Reduktion der lateralen MAPSE ($1,08 \pm 0,37\text{cm}$). Die Beziehung zwischen lateralem LGE und reduzierter lateraler MAPSE zeigte sich nichts desto trotz signifikant ($r = 0,26$; $P = 0,02$).

4.2.2 Septale, laterale und durchschnittliche MAPSE bei Patienten mit HOCM

Wenn man die Untergruppe der 37 Patienten betrachtet, die an einer hypertroph obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) erkrankt waren, war die septale MAPSE ($0,92 \pm 0,37\text{cm}$) im Vergleich zur lateralen MAPSE ($1,10 \pm 0,36\text{cm}$, $P = 0,04$) ebenfalls signifikant reduziert (Tabelle 4). Bei Patienten mit HOCM, ebenso wie beim gesamten Patientenkollektiv, wiesen die septalen Segmente einen signifikant höheren LGE-Anteil verglichen mit dem der lateralen Segmente ($11 \pm 18\%$ vs. $2 \pm 6\%$; $P = 0,01$) auf. Dies geht mit einer septal betonten Reduktion der MAPSE einher.

Bei den 57 HCM Patienten bei denen ein LGE nachgewiesen wurde, zeigte sich ebenfalls eine signifikant niedrigere septale MAPSE ($0,90 \pm 0,33\text{cm}$) im Vergleich zur lateralen MAPSE ($1,06 \pm 0,39\text{cm}$, $P = 0,02$). Bei diesen Patienten wiesen die septalen myokardialen Segmente ebenfalls einen höheren LGE-Anteil auf, als die lateralen Segmente ($24 \pm 18\%$ vs. $12 \pm 14\%$; $P < 0,0001$), einhergehend mit einer deutlichen Reduktion der septalen MAPSE.

4.2.3 Septale, laterale und durchschnittliche MAPSE bei Patienten mit HNCM

Bei den 51 Patienten mit hypertropher- nicht- obstruktiver- Kardiomyopathie (HNCM) war im Gegensatz zur HOCM die septale MAPSE ($0,90 \pm 0,32\text{cm}$) vergleichbar mit der lateralen ($0,99 \pm 0,35\text{cm}$, $P = 0,2$) und der durchschnittlichen MAPSE ($0,95 \pm 0,31\text{cm}$, $p = 0,5$) (Tabelle 4). Im Hinblick auf die Gesamt- LGE stellt die Gruppe der Patienten mit HNCM den größten Anteil dar. Verglichen mit den anderen

Untergruppen, ist die Verteilung des LGE in septalen ($17 \pm 17\%$) und lateralen ($11 \pm 14\%$; $P=0,07$) myokardialen Segmenten ähnlich in der Gruppe der Patienten mit HNCM. Dies führt zu einer gleichwertigen, analog verlaufenden Reduktion von septaler und lateraler MAPSE.

4.2.4 Vergleich des Patientenkollektivs von Patienten mit HNCM und HOCM

Eine graphische Analyse der Reduktion von septaler MAPSE im Vergleich zu lateraler MAPSE aller Patienten mit HCM, HOCM, HNCM und LGE ist in Tabelle 13 A dargestellt. Abbildung 13 B illustriert anhand der Boxplot Analyse den Vergleich des septalen mit dem lateralen LGE bei allen HCM Patienten sowie in der Subgruppenanalyse bei Patienten mit HOCM, HNCM und HCM – Patienten mit LGE - Nachweis.

Bei 31 Patienten mit HCM konnte keinerlei LGE nachgewiesen werden. Auch diese Patienten wiesen eine vergleichbare Reduktion der septalen und lateralen MAPSE auf ($0,99 \pm 0,3\text{cm}$ vs. $1,11 \pm 0,33\text{cm}$; $P=0,2$; Tabelle 4).

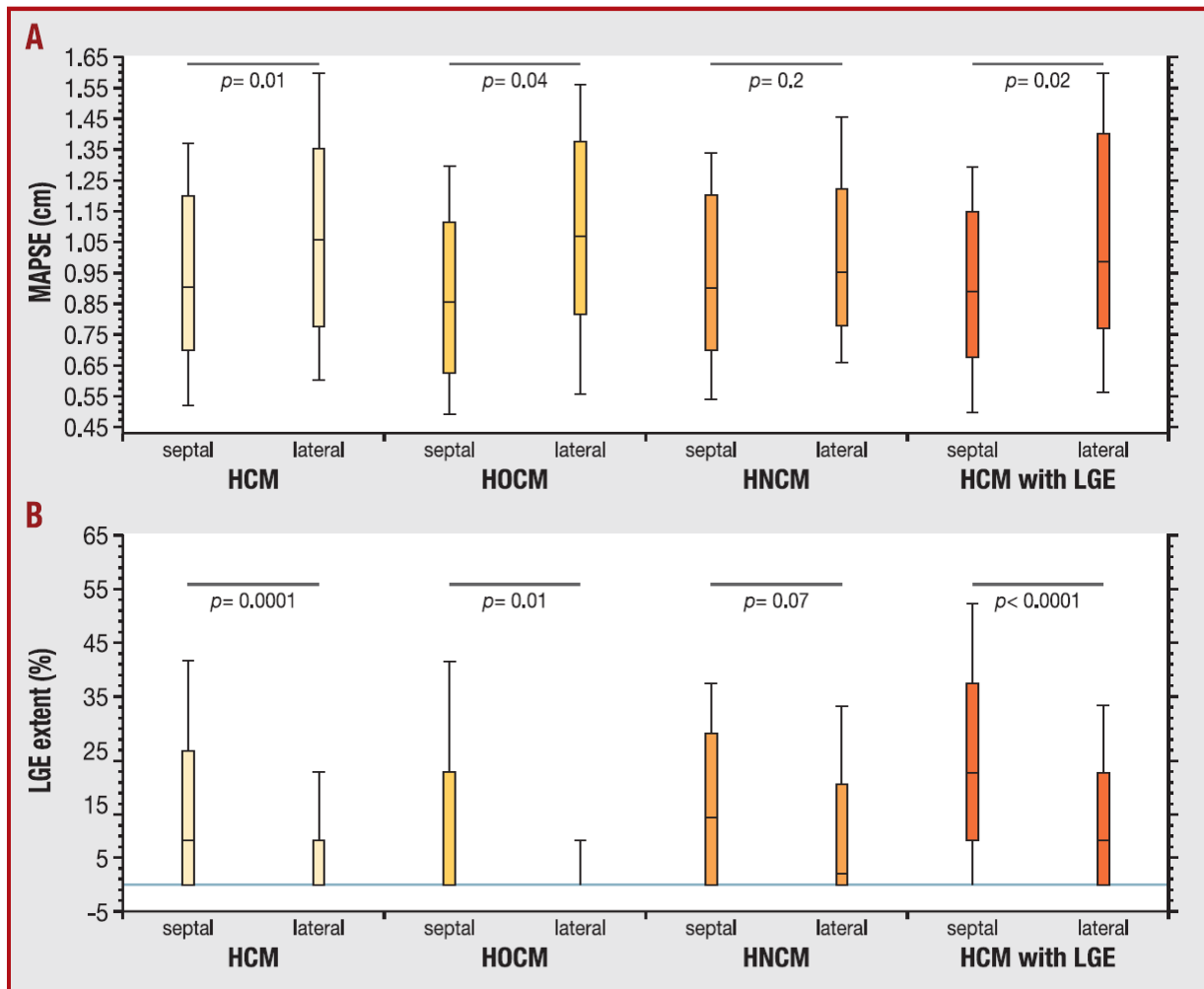


Abbildung 13 (Doesch et al., 2015): A. Verringerung der septalen und lateralen MAPSE bei allen Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) sowie in den Untergruppen der Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM), hypertropher nicht- obstruktiver Kardiomyopathie (HNCM) und allen Patienten mit LGE. B. Die entsprechenden Unterschiede zwischen der späten Gadoliniumanreicherung (LGE) im Septum im Vergleich zu den lateralen Myokardsegmenten in den jeweiligen Patientengruppen. Boxen enthalten Werte zwischen der 25. und 75. Perzentile von (A) LGE und (B) MAPSE. Die Mittellinie zeigt den Median an. Vertikale Linien repräsentieren die unteren und oberen Begrenzungen von (A) MAPSE und (B) LGE.

4.3 Follow– up Analyse

Während des Nachbeobachtungszeitraumes über $5,1 \pm 3,3$ Jahre erlitten 3 Patienten (3,4%) einen kardialen Herztod. Ein Patient (1,1%) benötigte innerhalb dieses Zeitraumes eine Herztransplantation und bei zwei Patienten (2,3%), die einen implantierten Defibrillator besaßen (ICD), erfolgte auf Grund von ventrikulären

Arrhythmien eine adäquate Schockabgabe. Vergleicht man die Gruppe der Patienten mit MACE mit der Gruppe der Patienten ohne Vorkommnisse während des follow-up- Zeitraumes, zeigt sich eine signifikant geringere septale ($0,60 \pm 0,18$ vs. $0,96 \pm 0,33$ cm; $P= 0,01$), laterale ($0,77 \pm 0,19$ vs. $1,10 \pm 0,37$ cm; $P= 0,04$) und durchschnittlichen MAPSE ($0,69 \pm 0,19$ vs. $1,02 \pm 0,31$ cm; $P= 0,01$). Zudem zeigte sich ein signifikant höherer LGE-Messwert ($58,8 \pm 14,9\%$ vs. $23,7 \pm 25,9\%$; $P= 0,002$). Bei 10 Patienten (11,4%) ereignete sich während des follow-up- Zeitraumes ein Schlaganfall. Verglichen mit asymptomatischen Patienten war das Auftreten eines Schlaganfallereignisses signifikant verknüpft mit einer reduzierten septalen MAPSE ($0,73 \pm 0,27$ vs. $0,96 \pm 0,33$ cm; $P= 0,04$) sowie einem signifikant höheren LGE ($46,4 \pm 28,9\%$ vs. $23,7 \pm 25,9\%$; $P= 0,01$). Die laterale ($0,92 \pm 0,32$ vs. $1,10 \pm 0,37$ cm; $P= 0,15$) und durchschnittliche MAPSE ($0,82 \pm 0,27$ vs. $1,02 \pm 0,31$ cm; $P= 0,06$) war tendenziell geringer bei HCM Patienten mit Schlaganfall, als die der Patienten ohne Vorkommnisse.

5 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit beschreibt erstmals die Bestimmung der MAPSE mittels CMR bei Patienten mit HCM als auch bei einer gesunden Kontrollgruppe. Die Ergebnisse belegen, dass die Messdaten der MAPSE mittels CMR einfach zu erlangen sind und eine herausragende Reproduzierbarkeit bezüglich der Inter- und Intraobservervariabilität aufweisen. Zudem bietet die Arbeit Referenzwerte für die MAPSE der gesunden Kontrollgruppe, indem sowohl der basale septale Mitralklappen-Anulus (septale MAPSE), als auch der basale laterale Mitralklappen-Anulus (laterale MAPSE) miteinbezogen werden. Die Werte der septalen und lateralen MAPSE waren innerhalb der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar. Diese Ergebnisse stimmen mit einer vorangegangenen Studie überein, in der CMR Tagging-Sequenzen verwendet wurden (Young et al., 1994). Hier zeigte Young et al. in der gesunden Kontrollgruppe vergleichbare Werte bezüglich der septalen und lateralen Longitudinalverschiebung.

Im klinischen Alltag wird die MAPSE üblicherweise echokardiographisch auf der Seite des lateralen Anulus gemessen. In der gegenwärtigen Literatur besteht aktuell keine Einigkeit darüber, von welcher Seite die MAPSE am genauesten gemessen werden sollte (Brienza et al., 2012; Koestenberger et al., 2012; Wenzelburger et al., 2011). Verglichen mit vorausgegangenen echokardiographischen Studien konnten wir durch die Verwendung einer mittels CMR bestimmten MAPSE eine deutlich genauere Reproduzierbarkeit sowohl zwischen, als auch innerhalb der Betrachter erreichen (de Knecht MC, 2013). Die Ursache hierfür könnte darin begründet sein, dass, im Gegensatz zu anderen echokardiographischen Messmethoden, der Referenzpunkt außerhalb der linksventrikulären Spitze bei der CMR frei gewählt werden kann, wodurch die MAPSE-Messergebnisse nicht winkelabhängig und somit stabiler sind. Zudem zeigte eine Subgruppen-Analyse der gesunden Kontrollgruppe und der HCM Patienten vergleichbare MAPSE Ergebnisse bei Messungen mittels Echokardiographie und CMR.

Histopathologisch ist die Hypertrophe Kardiomyopathie gekennzeichnet durch eine kardiale Hypertrophie, eine Fehlanordnung (stern- statt bündelförmige Anordnung) von Kardiomyozyten, eine interstitielle und im Rahmen von Umbauprozessen

auftretende Fibrosierung vor allem des subendokardialen Myokards, sowie dysplastische, intramyokardiale Arteriolen (small vessel disease) (Maron, 1997; Maron et al., 1974). Diese histopathologischen Veränderungen resultieren in einer diastolischen Dysfunktion und können, im späteren Krankheitsverlauf, eine systolische longitudinale Funktionseinschränkung bewirken, die mit einer schlechten Prognose einhergeht (Efthimiadis et al., 2007; Kitaoka et al., 2011). Bei Patienten mit Herzfehlern stimmt die MAPSE mit Parametern der systolischen longitudinalen und diastolischen Dysfunktion ebenso überein, wie mit der linksventrikulären Windung und Torsion (Wenzelburger et al., 2011). Hieraus resultierend erfolgte die hypothetische Annahme, dass diese MAPSE Messungen mittels CMR auch Veränderungen bei Patienten mit HCM aufzeigen. Die am häufigsten betroffene Lokalisation der Myokardhypertrophie bei HCM- Patienten ist die linksventrikuläre myokardiale Region, am Übergang des basalen anterioren Septums zur anterioren freien Wand (Maron, 2012). Hieraus schließen wir, dass die korrespondierende septale MAPSE am stärksten beeinflusst ist.

Im Vergleich zu den gesunden Patienten zeigen unsere Ergebnisse bei den Patienten mit HCM signifikant reduzierte Werte in Bezug auf alle MAPSE-Messungen. Im Gegensatz zu der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich unter allen Patienten mit HCM, ebenso wie unter den Patienten mit HOCM und Patienten mit HCM, die ein LGE aufwiesen, beim Vergleich der septalen und lateralen MAPSE, septal signifikant erniedrigte MAPSE - Werte. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen belegten auch Kramer et al. (Kramer et al., 1994) und Young et al. (Young et al., 1994) bei einem Vergleich der septalen und longitudinalen Ausdehnung der gesunden Kontrollgruppe und der HCM Patienten mittels CMR-Tagging-Sequenzen signifikant erniedrigte Werte. Damals, als ein LGE noch nicht verfügbar war um die In- vivo- Gewebecharakterisierung zu ermöglichen, haben die Autoren (Kramer et al., 1994; Young et al., 1994) die Hypothese aufgestellt, dass ihre Erkenntnisse auf einer mehr im septalen und anteroseptalen Bereich betonten myokardialen Unordnung beruhen könnten als in der lateralen Wand.

In der vorliegenden Arbeit zeigten wir, dass, in der ganzen Gruppe von Patienten mit HCM sowie in den Untergruppen von Patienten mit HOCM und den HCM - Patienten mit LGE, die septalen myokardialen Segmente mit einem signifikant höheren LGE - Anteil einhergehen, als die laterale Myokardsegmente. Hierzu verwendeten wir eine CMR – LGE - Untersuchung auf dem aktuellsten Stand der Technik. Im Gegensatz

zu diesen Erkenntnissen war sowohl in der Untergruppe der Patienten mit HNCM und/ oder bei den HCM- Patienten ohne ein LGE die septale und laterale MAPSE vergleichbar erniedrigt. Wenngleich die Gesamtmenge des LGE bei HNCM- Patienten signifikant größer war als bei Patienten mit HOCM, war das Verteilungsmuster der LGE dennoch unterschiedlich. HNCM- Patienten wiesen eine "ausgewogeneres" LGE auf, das gleichermaßen sowohl auf die septalen und lateralen myokardialen Segmente verteilt war, was wiederum die analog bestehende Verkleinerung der septalen und lateralen MAPSE bei diesen Patienten erklärte. Darüber hinaus zeigten MAPSE- Messungen mit geringeren Werten eine signifikante inverse Korrelation mit dem LGE. Diese Tatsache könnte eine mögliche Verbindung zwischen geringen MAPSE- Messwerten, fibrotischem Gewebe und longitudinaler Dysfunktion vermuten lassen.

Während des 5,1- Jahres- Follow- ups trat bei sechs Patienten (6,8%) ein MACE auf und 10 Patienten (11,4%) erlitten einen Schlaganfall. Wir fanden heraus, dass bei Patienten, die ein MACE oder einen Schlaganfall erlitten, die MAPSE signifikant reduziert war und die Menge an LGE im Vergleich zu Patienten mit MACE signifikant größer war.

Die Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen vorangegangener Studien (Adabag et al., 2008; Bruder et al., 2010; Leonardi et al., 2009; Vermes et al., 2012), wobei die klinische Bedeutung von LGE als unabhängiger Risikofaktor für die Vorhersage eines plötzlichen Herztodes und eines schlechten Outcomes bei Patienten mit HCM hervorzuheben ist.

Eine reduzierte MAPSE erwies sich als Risikofaktor für ein MACE bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf Grund ischämischer Herzerkrankungen und Vorhofflimmern (Brand et al., 2002; Rydberg et al., 2003; Willenheimer et al., 1997) sowie bei schwerstkranken Patienten mit Schock (Bergenzaun et al., 2013). Die Ergebnisse unserer vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass eine reduzierte septale MAPSE auch eine prognostische Implikation bei Patienten mit HCM haben können.

5.1 Limitierung

Bei der Ermittlung der MAPSE muss die hohe Anforderung an die Genauigkeit der Messung auf Grund der geringen Differenz zwischen der MAPSE bei der gesunden Kontrollgruppe und den Patienten bedacht werden. Die Ermittlung der MAPSE mittels CMR ermöglicht eine exakte Darstellung der Messpunkte und die Darstellung selbst kleinster Unterschiede.

5.2 Klinische Bedeutung

Es ist anzunehmen, dass aufgrund der Korrelation zwischen MAPSE und LGE eine deutliche Zunahme von LGE zu einer weiteren Verringerung der MAPSE führen könnte. Darüber hinaus erfordert die Messung der MAPSE nur die Darstellung von Kurzachsen- Cine- Aufnahmen des 4- Kammerblickes, die immer Bestandteil einer klinischen Routine ist. Für die Analyse werden keine spezifischen Sequenzen oder eine Nachbearbeitungssoftware benötigt. Daher ist die MAPSE einfach zu erheben und könnte als reproduzierbares, longitudinales Monitoringtool für Differenzen des LGE eingesetzt werden. Auch eine prädiktive Aussage über eine mögliche ungünstige Prognose könnten möglich sein. Allerdings sind weitere Längsschnittstudien erforderlich, um diese Hypothese zu belegen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die gegenwärtige Studie zeigt, dass die Erhebung der MAPSE mittels CMR gut durchführbar, reproduzierbar und vergleichbar mit der Echokardiographie sowohl bei der gesunden Kontrollgruppe als auch bei Patienten mit HCM ist. Verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe waren alle Messungen der MAPSE bei Patienten mit HCM deutlich reduziert. Die Werte für die septale und laterale MAPSE der gesunden Kontrollgruppe waren vergleichbar. Diese Erkenntnis gilt jedoch nicht für Patienten mit HCM. Im Einklang mit einem ausgeprägten LGE- Anteil in den septalen myokardialen Segmenten zeigte die komplette Gruppe der HCM- Patienten, sowie die Untergruppe der Patienten mit HOCM und allen Patienten mit HCM und Nachweis von LGE, eine signifikante Reduktion von septaler im Vergleich zu lateraler MAPSE.

Die Untergruppe der Patienten mit HNCM zeigte eine ausgewogenere Verteilung von LGE in den septalen und lateralen Myokardsegmenten zusammen mit einer vergleichbareren Reduktion von septaler und lateraler MAPSE. Darüber hinaus waren septale und laterale MAPSE bei Patienten mit HCM ohne LGE- Anteil ähnlich. Somit erscheint eine reduzierte MAPSE ein leicht bestimmbarer Surrogat-Marker für eine Fibrose zu sein, die zu einer linksventrikulären mechanischen Dysfunktion bei Patienten mit HCM führt. Die Messung der MAPSE könnte ein leicht zu erhebendes, gut reproduzierbares, longitudinales Monitoring- Tool für fibrotische Veränderungen bei diesen Patienten darstellen. Darüber hinaus war bei HCM Patienten, die ein MACE oder einen Schlaganfall erlitten, die MAPSE signifikant erniedrigt und das Ausmaß an LGE war signifikant größer im Vergleich zu Patienten ohne diese kardialen Ereignisse. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine reduzierte MAPSE auch eine prognostische Relevanz haben könnte.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Adabag, A.S., Maron, B.J., Appelbaum, E., Harrigan, C.J., Bueros, J.L., Gibson, C.M., Lesser, J.R., Hanna, C.A., Udelson, J.E., Manning, W.J., *et al.* (2008). Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology* 51, 1369-1374.

Autore, C., Bernabo, P., Barilla, C.S., Bruzzi, P., and Spirito, P. (2005). The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *Journal of the American College of Cardiology* 45, 1076-1080.

Bergenzaun, L., Ohlin, H., Gudmundsson, P., Willenheimer, R., and Chew, M.S. (2013). Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) in shock: a valuable echocardiographic parameter in intensive care patients. *Cardiovascular ultrasound* 11, 16.

Bland, J., and Altman, D. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 307.310.

Bohm, C.K., Papavassiliu, T., Dinter, D.J., Diehl, S.J., Borggrefe, M., and Neff, K.W. (2007). [Cardiac MR imaging in arrhythmogenic heart diseases]. *Der Radiologe* 47, 325-332.

Brand, B., Rydberg, E., Ericsson, G., Gudmundsson, P., and Willenheimer, R. (2002). Prognostication and risk stratification by assessment of left atrioventricular plane displacement in patients with myocardial infarction. *International journal of cardiology* 83, 35-41.

Brienza, C., Grandone, A., Di Salvo, G., Corona, A.M., Di Sessa, A., Pascotto, C., Calabro, R., Toraldo, R., Perrone, L., and Miraglia Del Giudice, E. (2012). Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obese children. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*.

Bruder, O., Wagner, A., Jensen, C.J., Schneider, S., Ong, P., Kispert, E.M., Nassenstein, K., Schlosser, T., Sabin, G.V., Sechtem, U., *et al.* (2010). Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 56, 875-887.

Buck T, B.O., Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt JU, Weidemann F, Nixdorff U (2009). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 4, 51.

Cannan, C.R., Reeder, G.S., Bailey, K.R., Melton, L.J., 3rd, and Gersh, B.J. (1995). Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 92, 2488-2495.

Cerqueira, M.D., Weissman, N.J., Dilsizian, V., Jacobs, A.K., Kaul, S., Laskey, W.K., Pennell, D.J., Rumberger, J.A., Ryan, T., Verani, M.S., *et al.* (2002). Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 105, 539-542.

Chatterjee, T., and Nienaber, C. (2012). *Kardiomyopathien und Myokarditis*, Vol 3 (Georg Thieme Verlag).

Come, P.C., and Riley, M.F. (1982). Hypertrophic cardiomyopathy. Disappearance of auscultatory, carotid pulse, and echocardiographic manifestations of obstruction following myocardial infarction. *Chest* 82, 451-454.

De Castro, S., Caselli, S., Maron, M., Pelliccia, A., Cavarretta, E., Maddukuri, P., Cartoni, D., Di Angelantonio, E., Kuvin, J.T., Patel, A.R., *et al.* (2007). Left ventricular remodelling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Heart* 93, 205-209.

de Knecht MC, B.-S.T., Sogaard P, Sivertsen J, Jensen JS, Mogelvang R (2013). Concordance and reproducibility between M-mode, tissue Doppler imaging, and two dimensional strain imaging in the assessment of mitral annular displacement and velocity in patients with various heart conditions. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.

Doesch, C., Sperb, A., Sudarski, S., Lossnitzer, D., Rudic, B., Tulumen, E., Heggemann, F., Schimpf, R., Schoenberg, S.O., Borggrefe, M., *et al.* (2015). Mitral annular plane systolic excursion is an easy tool for fibrosis detection by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Archives of cardiovascular diseases* 108, 356-366.

Efthimiadis, G.K., Giannakoulas, G., Parcharidou, D.G., Karvounis, H.I., Mochlas, S.T., Styliadis, I.H., Papadopoulos, C.E., Kounatiadis, P., Pliakos, C.I., Parcharidis, G.E., *et al.* (2007). Clinical significance of tissue Doppler imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 71, 897-903.

Eitel, I., Thiele, H., and Schulz-Menger, J. (2014). *Kardiale Magnetresonanztomographie Pocket Guide*, D.G.f.K.-H.-u.K. e.V., ed. (Dusseldorf).

Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kuhl, U., Maisch, B., McKenna, W.J., *et al.* (2008). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal* 29, 270-276.

Faber, L., Meissner, A., Ziemssen, P., and Seggewiss, H. (2000). Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart* 83, 326-331.

Force, T., Bonow, R.O., Houser, S.R., Solaro, R.J., Hershberger, R.E., Adhikari, B., Anderson, M.E., Boineau, R., Byrne, B.J., Cappola, T.P., *et al.* (2010). Research

priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 122, 1130-1133.

Germans, T., AA, W., and Dijkmans, P. (2006). Structural abnormalities of the inferoseptal left Ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Journal of the American College of Cardiology* 48, 2518-2523.

Gersh, B.J., Maron, B.J., Bonow, R.O., Dearani, J.A., Fifer, M.A., Link, M.S., Naidu, S.S., Nishimura, R.A., Ommen, S.R., Rakowski, H., *et al.* (2011). 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 58, e212-260.

Ho, C.Y. (2012). Hypertrophic cardiomyopathy in 2012. *Circulation* 125, 1432-1438.

Kajimoto, K., Imai, T., Minami, Y., and Kasanuki, H. (2010). Comparison of acute reduction in left ventricular outflow tract pressure gradient in obstructive hypertrophic cardiomyopathy by disopyramide versus pilsicainide versus cibenzoline. *The American journal of cardiology* 106, 1307-1312.

Kitaoka, H., Kubo, T., Okawa, M., Takenaka, N., Sakamoto, C., Baba, Y., Hayashi, K., Yamasaki, N., Matsumura, Y., and Doi, Y.L. (2011). Tissue doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 24, 1020-1025.

Koestenberger, M., Nagel, B., Ravekes, W., Avian, A., Heinzl, B., Fritsch, P., Fandl, A., Rehak, T., and Gamillscheg, A. (2012). Left ventricular long-axis function: reference values of the mitral annular plane systolic excursion in 558 healthy children and calculation of z-score values. *American heart journal* 164, 125-131.

Koestenberger, M., Ravekes, W., Nagel, B., Avian, A., Heinzl, B., Fritsch, P., Sorantin, E., Cvirn, G., Rehak, T., and Gamillscheg, A. (2013). Longitudinal systolic ventricular interaction in pediatric and young adult patients with TOF: a cardiac magnetic resonance and M-mode echocardiographic study. *The international journal of cardiovascular imaging* 29, 1707-1715.

Kramer, C.M., Reichek, N., Ferrari, V.A., Theobald, T., Dawson, J., and Axel, L. (1994). Regional heterogeneity of function in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 90, 186-194.

Kuhn, H., Gietzen, F., Leuner, C., and Gerenkamp, T. (1997). Induction of subaortic septal ischaemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment. *European heart journal* 18, 846-851.

Leonardi, S., Raineri, C., De Ferrari, G.M., Ghio, S., Scelsi, L., Pasotti, M., Tagliani, M., Valentini, A., Dore, R., Raisaro, A., *et al.* (2009). Usefulness of cardiac magnetic resonance in assessing the risk of ventricular arrhythmias and sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal* 30, 2003-2010.

Leuner, C. (2012). www.theheart.de.

Lever, H.M., Karam, R.F., Currie, P.J., and Healy, B.P. (1989). Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation* 79, 580-589.

Lim, D.S., Lutucuta, S., Bachireddy, P., Youker, K., Evans, A., Entman, M., Roberts, R., and Marian, A.J. (2001). Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 103, 789-791.

Mahrholdt, H., and Sechtem, U. (2008). Gewebedifferenzierung mittels Kontrast-MRT („late enhancement“). *Der Kardiologe* 2, 215-226.

Maron, B.J. (1996). Triggers for sudden cardiac death in the athlete. *Cardiology clinics* 14, 195-210.

Maron, B.J. (1997). Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 350, 127-133.

Maron, B.J. (2002). Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 287, 1308-1320.

Maron, B.J. (2007). Controversies in cardiovascular medicine. Surgical myectomy remains the primary treatment option for severely symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 116, 196-206; discussion 206.

Maron, B.J., Bonow, R.O., Cannon, R.O., 3rd, Leon, M.B., and Epstein, S.E. (1987). Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (1). *The New England journal of medicine* 316, 780-789.

Maron, B.J., Casey, S.A., Hauser, R.G., and Aeppli, D.M. (2003a). Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *Journal of the American College of Cardiology* 42, 882-888.

Maron, B.J., Ferrans, V.J., Henry, W.L., Clark, C.E., Redwood, D.R., Roberts, W.C., Morrow, A.G., and Epstein, S.E. (1974). Differences in distribution of myocardial abnormalities in patients with obstructive and nonobstructive asymmetric septal hypertrophy (ASH). Light and electron microscopic findings. *Circulation* 50, 436-446.

Maron, B.J., Haas, T.S., Ahluwalia, A., Murphy, C.J., and Garberich, R.F. (2016). Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *The American journal of medicine* 129, 1170-1177.

Maron, B.J., and Maron, M.S. (2013). Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 381, 242-255.

Maron, B.J., Maron, M.S., Wigle, E.D., and Braunwald, E. (2009). The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 191-200.

Maron, B.J., McKenna, W.J., Danielson, G.K., Kappenberger, L.J., Kuhn, H.J., Seidman, C.E., Shah, P.M., Spencer, W.H., 3rd, Spirito, P., Ten Cate, F.J., *et al.* (2003b). American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 42, 1687-1713.

Maron, B.J., Olivotto, I., Spirito, P., Casey, S.A., Bellone, P., Gohman, T.E., Graham, K.J., Burton, D.A., and Cecchi, F. (2000). Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 102, 858-864.

Maron, M.S. (2012). Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 14, 13.

McKenna, W.J., and Behr, E.R. (2002). Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 87, 169-176.

Melacini, P., Basso, C., Angelini, A., Calore, C., Bobbo, F., Tokajuk, B., Bellini, N., Smaniotto, G., Zucchetto, M., Iliceto, S., *et al.* (2010). Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal* 31, 2111-2123.

Moon, J.C., McKenna, W.J., McCrohon, J.A., Elliott, P.M., Smith, G.C., and Pennell, D.J. (2003). Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with

gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology* 41, 1561-1567.

Moon, J.C., Morgensen, J., and Elliott, P.M. (2005). Myocardial late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in troponin I. *Heart* 91, 1036-1040.

Moon, J.C., Reed, E., Sheppard, M.N., Elkington, A.G., Ho, S.Y., Burke, M., Petrou, M., and Pennell, D.J. (2004). The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 43, 2260-2264.

Morrow, A.G., Lambrew, C.T., and Braunwald, E. (1964). Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis. II. Operative Treatment and the Results of Pre- and Postoperative Hemodynamic Evaluations. *Circulation* 30, SUPPL 4:120-151.

Musat, D., and Sherrid, M.V. (2006). Pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy determines its medical treatment. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology* 6 Suppl 2, 9-17.

Nishimura, R.A., and Holmes, D.R., Jr. (2004). Clinical practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 350, 1320-1327.

Nitz, W.R. (2003). Prinzipien der MR-Bildgebung. In *Klinische MR-Bildgebung Eine praktische Anleitung*, P. Reimer, P.M. Parizel, and F.A.H. Strichnoth, eds. (Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag), pp. 2-58.

Olivotto, I., Cecchi, F., Casey, S.A., Dolar, A., Traverse, J.H., and Maron, B.J. (2001). Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 104, 2517-2524.

Papavassiliu, T., Fluchter, S., Haghi, D., Suselbeck, T., Wolpert, C., Dinter, D., Kuhl, H., and Borggrefe, M. (2007). Extent of myocardial hyperenhancement on late

gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance correlates with q waves in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 9, 595-603.

Patel, R., Nagueh, S.F., Tsybouleva, N., Abdellatif, M., Lutucuta, S., Kopelen, H.A., Quinones, M.A., Zoghbi, W.A., Entman, M.L., Roberts, R., *et al.* (2001). Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 104, 317-324.

Pennell, D.J., Sechtem, U.P., Higgins, C.B., Manning, W.J., Pohost, G.M., Rademakers, F.E., van Rossum, A.C., Shaw, L.J., Yucel, E.K., European Society of, c., *et al.* (2004). Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 6, 727-765.

Pinger, S. (2011). Repetitorium Kardiologie : für Klinik, Praxis und Facharztprüfung ; mit 308 Tabellen, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. edn (Köln: Dt. Ärzte-Verl.).

Pollick, C., Kimball, B., Henderson, M., and Wigle, E.D. (1988). Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *The American journal of cardiology* 62, 1248-1251.

Prinz, C., Farr, M., Hering, D., Horstkotte, D., and Faber, L. (2011). The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Deutsches Arzteblatt international* 108, 209-215.

Rasche, V., and Schnackenburg, B. (2009). Technische Grundlagen. In *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Atlas und DVD*, V. Hombach, ed. (Stuttgart: Schattauer GmbH), pp. 1-31.

Rigopoulos, A.G., and Seggewiss, H. (2011). A decade of percutaneous septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 75, 28-37.

Roberts, R., and Sigwart, U. (2001). New concepts in hypertrophic cardiomyopathies, part I. *Circulation* 104, 2113-2116.

Rydberg, E., Arlbrandt, M., Gudmundsson, P., Erhardt, L., and Willenheimer, R. (2003). Left atrioventricular plane displacement predicts cardiac mortality in patients with chronic atrial fibrillation. *International journal of cardiology* 91, 1-7.

Schäfers, M. (2008). *Nichtinvasive kardiale Bildgebung*, Vol 1 (ecomed).

Scheffold, T., Binner, P., Erdmann, J., Schunkert, H., and Mitglieder des Teilprojekts 5 im Kompetenznetz, H. (2005). [Hypertrophic cardiomyopathy]. *Herz* 30, 550-557.

Schnackenburg, B. (2005). *Physikalische Grundlagen der MR-Bildgebung*. In *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*, V. Hombach, ed. (Stuttgart: Schattauer GmbH), pp. 1-15.

Schwarz, F., Schwab, F., Beckmann, B.M., Schuessler, F., Zinsser, D., Golz, T., Kaab, S., Reiser, M.F., and Theisen, D. (2013). [Magnetic resonance imaging of hypertrophic cardiomyopathy : Evaluation of diastolic function]. *Der Radiologe* 53, 15-23.

Seggewiss, H. (2000). Percutaneous transluminal septal myocardial ablation: a new treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *European heart journal* 21, 704-707.

Seggewiss, H., Rigopoulos, A., Welge, D., Ziemssen, P., and Faber, L. (2007). Long-term follow-up after percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 96, 856-863.

Sievers, B., Kirchberg, S., Addo, M., Bakan, A., Brandts, B., and Trappe, H.J. (2004). Assessment of left atrial volumes in sinus rhythm and atrial fibrillation using the biplane area-length method and cardiovascular magnetic resonance imaging with

TrueFISP. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance 6, 855-863.

Sigwart, U. (1995). Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet 346, 211-214.

Spindler, M., Saupe, K.W., Christe, M.E., Sweeney, H.L., Seidman, C.E., Seidman, J.G., and Ingwall, J.S. (1998). Diastolic dysfunction and altered energetics in the alphaMHC403/+ mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. The Journal of clinical investigation 101, 1775-1783.

Spirito, P., Bellone, P., Harris, K.M., Bernabo, P., Bruzzi, P., and Maron, B.J. (2000). Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. The New England journal of medicine 342, 1778-1785.

Thompson, D.S., Naqvi, N., Juul, S.M., Swanton, R.H., Coltart, D.J., Jenkins, B.S., and Webb-Peploe, M.M. (1980). Effects of propranolol on myocardial oxygen consumption, substrate extraction, and haemodynamics in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. British heart journal 44, 488-498.

Vermes, E., Carbone, I., Friedrich, M.G., and Merchant, N. (2012). Patterns of myocardial late enhancement: typical and atypical features. Archives of cardiovascular diseases 105, 300-308.

Vogler, H. (2005). MRT-Kontrastmittel. In Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, V. Hombach, O. Grebe, and R. Botnar, eds. (Stuttgart: Schattauer), pp. 59-74.

Weishaupt, D., Köchli, V.D., and Marincek, B. (2009). Wie funktioniert MRI?, Vol 6 (Heidelberg: Springer Medizin Verlag).

Wenzelburger, F.W., Tan, Y.T., Choudhary, F.J., Lee, E.S., Leyva, F., and Sanderson, J.E. (2011). Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple

diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure* 13, 953-960.

Wigle, E.D. (2001). Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 86, 709-714.

Wigle, E.D., Rakowski, H., Kimball, B.P., and Williams, W.G. (1995). Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 92, 1680-1692.

Willenheimer, R., Cline, C., Erhardt, L., and Israelsson, B. (1997). Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart* 78, 230-236.

Young, A., Kramer, C., Ferrari, V., Axel, L., and Reichek, N. (1994). Three-Dimensional left ventricular deformation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 854-867.

8 EIGENE VERÖFFENTLICHUNG

Doesch, C., Sperb, A., Sudarski, S., Lossnitzer, D., Rudic, B., Tulumen, E., Heggemann, F., Schimpf, R., Schoenberg, S.O., Borggrefe, M., *et al.* (2015). Mitral annular plane systolic excursion is an easy tool for fibrosis detection by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Archives of cardiovascular diseases* 108, 356-366.

9 TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1: Patientenkollektiv und Baseline Patientencharakteristika

	All patients with HCM (<i>n</i> = 88)
Age (years)	56 ± 13
Men	58 (65.9)
HCM	
HOCM	37 (42.0)
HNCM	51 (58.0)
Morphological features	
Asymmetrical septal hypertrophy	76 (86.4)
Symmetrical hypertrophy	8 (9.1)
Apical hypertrophy	3 (3.4)
Midventricular hypertrophy	1 (1.1)
HCM: hypertrophic cardiomyopathy; HNCM: hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy; HOCM: hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Data are mean ± standard deviation or number (%).	

Tabelle 2: CMR Beurteilungsmerkmale von HCM Patienten und der gesunden Kontrollgruppe

	All patients with HCM(n=88)	Healthy controls(n=50)	P
LVEF (%)	61 ± 10 (29–85)	60 ± 4 (55–67)	0.86
LV-EDVI (mL/m ²) ^a	77 ± 21 (28–143)	76 ± 12 (51–106)	0.88
LV-ESVI (mL/m ²) ^a	32 ± 16 (10–96)	31 ± 5 (21–38)	0.83
LV-SVI (mL/m ²) ^a	45 ± 12 (14–88)	45 ± 10 (29–70)	0.97
LV-EDMI (g/m ²) ^a	98 ± 29 (51–182)	60 ± 11 (41–75)	< 0.001
LVRI (g/mL)	1.34 ± 0.48 (0.73–3.84)	0.88 ± 0.27 (0.44–1.7)	< 0.001
LV EDD (mm)	52 ± 7 (36–68)	51 ± 5 (43–55)	0.61
SWT (mm)	20 ± 5 (12–39)	9 ± 2 (5–11)	< 0.001
PWT (mm)	10 ± 3 (5–22)	9 ± 2 (5–10)	< 0.001
Indexed LA volume (mL/m ²) ^a	48 ± 21 (16–129)	23 ± 3 (20–29)	< 0.001
Septal MAPSE (cm)	0.93 ± 0.33 (0.15–1.82)	1.28 ± 0.38 (0.90–2.50)	< 0.001
Lateral MAPSE (cm)	1.08 ± 0.37 (0.36–2.07)	1.38 ± 0.40 (0.90–2.50)	0.001
Average MAPSE (cm)	1.00 ± 0.32 (0.29–1.74)	1.33 ± 0.38 (0.95–2.50)	< 0.001
Presence of LGE	57 (64.8)	—	—
Total LGE extent (%)	13 ± 15 (0–63)	—	—
Septal LGE extent (%)	15 ± 18 (0–71)	—	—
Lateral LGE extent (%)	6 ± 10 (0–33)	—	—

CMR: cardiovascular magnetic resonance; EDD: end-diastolic dimension; EDMI: end-diastolic mass index; EDVI: end-diastolic volume index; ESVI: end-systolic volume index; HCM: hypertrophic cardiomyopathy; LA: left atrial; LGE: late gadolinium enhancement; LV: left ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVRI: left ventricular remodelling index; MAPSE: mitral annular plane systolic excursion; PWT: posterior wall thickness; SVI: stroke volume index; SWT: septal wall thickness. Data are mean ± standard deviation (range) or number (%).

^a Volumes are indexed to body surface area.

Tabelle 3: Intra- und Interrater-Reliabilität der MAPSE –Messungen mittels CMR

	Intra-observer reliability	Inter-observer reliability
Septal MAPSE		
d ± SD	0.00 ± 0.05	−0.03 ± 0.16
CV	0.1	0.3
LLA to ULA	−0.11 to 0.10	−0.35 to 0.29
Lateral MAPSE		
d ± SD	0.00 ± 0.08	0.00 ± 0.17
CV	0.2	0.3
LLA to ULA	−0.15 to 0.16	−0.34 to 0.34
Average MAPSE		
d ± SD	0.00 ± 0.05	−0.02 ± 0.12
CV	0.1	0.2
LLA to ULA	−0.09 to 0.09	−0.25 to 0.22

CMR: cardiovascular magnetic resonance; CV: coefficient of variation; d: bias = mean difference between two measurements; LLA: lower limit of agreement = d − 1.96 × SD; MAPSE: mitral annular plane systolic excursion; SD: standard deviation of the difference between two measurements; ULA: upper limit of agreement = d + 1.96 × SD.

Tabelle 4: CMR – Charakteristika der Subgruppen

	Patients with HOCM (n = 37)	Patients with HNCM (n = 51)	P	Patients with HCM and LGE (n = 57)	Patients with HCM and without LGE (n = 31)	P
LVEF (%)	63 ± 9	57 ± 12	0.02	59 ± 11	64 ± 8	0.02
LV-EDVI (mL/m ²) ^a	73 ± 17	80 ± 24	0.2	81 ± 21	68 ± 18	0.01
LV-ESVI (mL/m ²) ^a	28 ± 11	36 ± 21	0.05	35 ± 18	24 ± 10	0.005
LV-SVI (mL/m ²) ^a	44 ± 11	45 ± 13	0.8	47 ± 12	43 ± 13	0.2
LV-EDMI (g/m ²) ^a	103 ± 28	97 ± 33	0.4	101 ± 30	91 ± 27	0.1
LVRI (g/mL)	1.49 ± 0.51	1.24 ± 0.39	0.02	1.30 ± 0.42	1.41 ± 0.59	0.3
LV EDD (mm)	50 ± 7	52 ± 7	0.3	53 ± 7	50 ± 8	0.07
SWT (mm)	21 ± 5	19 ± 6	0.2	21 ± 5	17 ± 4	< 0.001
PWT (mm)	11 ± 3	10 ± 3	0.4	10 ± 2	11 ± 3	0.2
Indexed LA volume (mL/m ²)	48 ± 23	49 ± 20	0.6	51 ± 24	43 ± 16	0.1
Septal MAPSE (cm)	0.92 ± 0.37	0.90 ± 0.32	0.9	0.90 ± 0.33	0.99 ± 0.33	0.2
Lateral MAPSE (cm)	1.10 ± 0.36	0.99 ± 0.35	0.3	1.06 ± 0.39	1.11 ± 0.33	0.6
Average MAPSE (cm)	1.01 ± 0.32	0.95 ± 0.31	0.6	0.97 ± 0.32	1.05 ± 0.30	0.3
Presence of LGE	18 (48.6)	39 (76.5)	0.01	57 (100)	0 (0)	—
Total LGE extent (%)	19 ± 24	32 ± 28	0.03	20 ± 15	0 ± 0	—
Septal LGE extent (%)	11 ± 18	17 ± 17	0.1	24 ± 18	0 ± 0	—
Lateral LGE extent (%)	2 ± 6	11 ± 14	0.002	12 ± 14	0 ± 0	—

CMR: cardiovascular magnetic resonance; EDD: end-diastolic dimension; EDMI: end-diastolic mass index; EDVI: end-diastolic volume index; ESVI: end-systolic volume index; HCM: hypertrophic cardiomyopathy; LA: left atrial; LGE: late gadolinium enhancement; LV: left ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVRI: left ventricular remodelling index; MAPSE: mitral annular plane systolic excursion; PWT: posterior wall thickness; SVI: stroke volume index; SWT: septal wall thickness. Data are mean ± standard deviation or number (%).

^a Volumes are indexed to body surface area.

Tabelle 5: Mittels Echokardiographie oder CMR erhobene MAPSE Messdaten

	Healthy controls (n = 20)			Patients with HCM (n = 20)		
	Echo	CMR	P	Echo	CMR	P
Septal MAPSE (cm)	1.44 ± 0.44	1.37 ± 0.42	0.6	0.96 ± 0.34	0.92 ± 0.33	0.7
Lateral MAPSE (cm)	1.47 ± 0.38	1.48 ± 0.43	0.97	0.98 ± 0.33	1.01 ± 0.33	0.7

CMR: cardiovascular magnetic resonance; HCM: hypertrophic cardiomyopathy; MAPSE: mitral annular plane systolic excursion. Data are mean ± standard deviation.

10 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Blennemann, Amelie Johanna

Geburtsname: Sperb

Geburtsdatum: 10. November 1983

Geburtsort: Gräfelfing

Familienstand: verheiratet

Vater: Sperb, Martin Jakob

Mutter: Sperb, Jolanda Karola

SCHULISCHER WERDEGANG

1994 – 2003 Maximilians Gymnasium München

27. Juni 2003 Abitur

April – Juli 2004 Ausbildung zur Rettungssanitäterin bei den MKT OHG

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2003/2004 Beginn des Studiums Humanmedizin an der
Universität Heidelberg

02. April 2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2008 – 2012 Hauptstudium an der
Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

14. Juni 2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

BERUFLICHER WERDEGANG

2013 – 2014	St. Agatha Krankenhaus, Köln, Chirurgie
2014 – 2015	Hautärzte Drs. Quinkler, Herz, Jordan, Brühl, Dermatologie
2015 – heute	Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Dermatologie

11 DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. T. Papavassiliu danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Frau PD Dr. med. Christina Dösch, die stets ein offenes Ohr, eine hilfreiche Antwort, ein paar aufbauende, freundliche Worte und sehr viel Geduld hatte. Ich danke ihr auch für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise und den gedanklichen kollegialen Austausch, der zur Vollendung derselben notwendig waren.

Der Dank, der meinen Eltern, Jola und Martin Sperb, gebührt, ist nicht in Worte zu fassen. Ihre immerwährende Unterstützung und der stete Glauben an mich, haben mich zu dem glücklichen und zufriedenen Menschen gemacht, der ich heute bin. Sie haben mir das Interesse an der Welt und am Leben gelehrt. Ihre Unterstützung und ihr Beispiel sind nicht ohne Wiederhall geblieben.

Außerdem danke ich all denen, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation begleitet haben, besonders Sebastian Blennemann, der beharrlich an die Vollendung meiner Arbeit glaubte und mich hierbei unermüdlich unterstützte.